

2e
82

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



ANTIBIOTICOS DE RECIENTE INTRODUCCION EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA INFANTIL



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

MARTHA CECILIA MORENO LAFONT

MEXICO, D. F.

1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

	PAGINA
INTRODUCCION	1
I. GENERALIDADES	3
1. Antecedentes	3
2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA INFANTIL	6
2.1. Epidemiología	6
2.1.1. Factores predisponentes a la meningitis bacteriana	7
2.1.2. Fuente de infección	10
2.1.3. Mecanismos de transmisión	11
2.1.4. Período de incubación	12
2.1.5. Epidemiología en México y Estados Unidos	12
2.2. Etiología de la meningitis bacteriana	17
2.3. Patogenia	20
2.3.1. Vías de entrada	20
2.3.2. Agentes etiológicos principales	21
2.4. Fisiopatología	27
2.4.1. Cuadro clínico	31
2.4.2. Diagnóstico	34
2.4.3. Complicaciones	40
II. TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA INFANTIL	43
3.1. Penicilinas	43
3.1.1. Estructura química y clasificación	43
3.1.2. Obtención	44
3.1.3. Mecanismo de acción	47

	PAGINA
3.1.4. Penetración al sistema nervioso central	48
3.2. Cefalosporinas	50
3.2.1. Estructura química y clasificación	50
3.2.2. Obtención	51
3.2.3. Mecanismo de acción	52
3.2.4. Penetración al sistema nervioso central	55
3.3. Aminoglucósidos	56
3.3.1. Estructura química y clasificación	56
3.3.2. Obtención	57
3.3.3. Mecanismo de acción	57
3.3.4. Penetración al sistema nervioso central	60
3.4. Cloramfenicol	61
3.5. Trimetoprim/Sulfametoxazol	63
3.6. Resistencia de los microorganismos	65
3.6.1. Mutación	66
3.6.2. Transducción	67
3.6.3. Transformación	68
3.6.4. Conjugación	68
3.7. Tratamiento convencional	72
3.7.1. Meningitis neonatal	73
3.7.2. Meningitis en lactantes y niños	76
3.7.3. Meningitis en adultos	76
3.8. Tratamiento de reciente introducción	79
3.8.1. Aztreonam	80
3.8.2. Cefoperazone	82

	PAGINA
3.8.3. Cefotaxime	85
3.8.4. Ceftazidime	87
3.8.5. Ceftizoxime	89
3.8.6. Ceftriaxone	91
3.8.7. Cefuroxime	93
3.8.8. Moxalactam	95
3.8.9. Trimetoprim/Sulfametoxazol	98
3.8.10. Azlocilina y Mezlocilina	99
3.8.11. Otros	100
III. DISCUSION	102
IV. CONCLUSIONES	112
V. BIBLIOGRAFIA	116

INTRODUCCION

La meningitis, inflamación de las meninges debida entre otras causas a la invasión bacteriana del líquido cefalorraquídeo, tiene mucha importancia en nuestro medio y en la patología del niño, debido a su frecuencia y a su variada etiología. Aunque la sintomatología difiere de un caso a otro, todos están de acuerdo en que es necesario el estudio de laboratorio para asegurarse de un buen diagnóstico.

Como consecuencia de que la meningitis bacteriana infantil tiene tanta importancia en nuestro medio, el objetivo de este trabajo es contribuir en algo a los estudios actuales que se realizan sobre los agentes etiológicos y el tratamiento.

El hecho de que en México la meningitis la causan microorganismos tales como Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y enterobacterias Gram negativas, y que éstas estén produciendo beta-lactamasa, las hace aún más difíciles de controlar, puesto que son resistentes a muchos de los antibióticos convencionales.

Los problemas que ocasionan estas cepas resistentes son serios, haciendo que un tratamiento convencional no dé los resultados esperados y, por consiguiente, el paciente presentará secuelas físicas y mentales.

Por ello, en este estudio se tratarán los nuevos medicamentos a los cuales son sensibles los microorganismos arriba mencionados, y se citarán, en forma general, sus ventajas y

desventajas en el tratamiento de la meningitis bacteriana infantil.

Con el estudio de nuevos antibióticos se ha disminuido la letalidad de la enfermedad, sobre todo en los lactantes y se considera que se abre un nuevo panorama para el tratamiento de este padecimiento cuyo cuadro clínico y secuelas posteriores causan tantos problemas actualmente.

I. GENERALIDADES

1. Antecedentes.

El sistema nervioso central (SNC) se halla encerrado dentro del estuche cefalorraquídeo, lo que confiere una protección muy resistente frente a las agresiones del mundo exterior. Dentro de la cavidad craneal se encuentra el encéfalo, formado por su parte superior o cerebro, que ocupa las fosas anterior y media del cráneo; el cerebelo, situado en la fosa posterior, separada del resto por su tienda o tentorium, y el tronco cerebral o istmo del encéfalo. La médula queda incluida dentro del conducto raquídeo, al que sigue en sus desplazamientos en las zonas de mayor movimiento para finalizar a la altura del primer cuerpo vertebral lumbar, donde se continúa con la cola de caballo. Todas estas estructuras se encuentran separadas del estuche óseo que las envuelve, por unas membranas o cubiertas, en cuyo interior se dispone el líquido cefalorraquídeo (LCR) que actúa a modo de amortiguador hidráulico del SNC. Estas cubiertas son las meninges, que constan de tres hojas: la piamadre, que es la más interna y está adherida al parénquima nervioso; la aracnoides, de situación intermedia, entre cuyas hojas circula el LCR, y la más externa o duramadre, que, tal como indica su nombre, es la más consistente (28).

El cerebro es la porción más voluminosa del encéfalo y posee cisuras en las que se encuentran las diferentes funciones; así, en el surco lateral o cisura de Silvio se aísla el lóbulo temporal y se relaciona con centros para el lenguaje

y la audición; la cisura de Rolando separa los lóbulos frontal y parietal y está relacionada con centros para funciones motoras y sensitivas; la cisura callosomarginal funciona en las respuestas olfatorias y emocionales; la cisura calcarina incluye las áreas visuales y el surco colateral que está relacionado con el centro del olfato (16,38,56,111).

El cerebro está dividido en cinco lóbulos: occipital, donde se encuentra el área visual y los centros de correlación para los impulsos visuales; en el temporal se halla el área receptora sensitiva para los impulsos auditivos y los centros de correlación para impulsos auditivos; el lóbulo parietal está relacionado con el tacto ligero, presión y dolor y recibe los estímulos sensitivos finos; y, por último, el frontal está relacionado con el movimiento y un daño puede causar hemiplejía o hemiparesia.

El cerebelo, por su parte, posee la función del movimiento en sus lóbulos anterior y posterior y la de equilibrio en el lóbulo neumogástrico (38).

El saber qué función corresponde a cada lóbulo nos ayuda a determinar qué parte del cerebro es atacada por el microorganismo patógeno en la meningitis ya que el paciente presentará un cuadro clínico determinado (aunque en recién nacidos y lactantes mayores la sintomatología no esté del todo clara). Es debido a este ataque que se presentan las complicaciones y las secuelas neurológicas.

El líquido cefalorraquídeo es una parte importante del SNC; circula por el espacio subaracnoideo. Es un líquido acuoso y transparente que en su composición se parece al plasma;

actúa como amortiguador hidráulico. En condiciones patógenas varía mucho su aspecto; por ejemplo, en meningitis bacteriana se torna turbio o purulento, siendo que en condiciones normales es incoloro. Además la glucosa disminuye y aumentan las proteínas y las células (predominando los polimorfonucleares (12,38,45).

Si tomamos en cuenta la bioquímica del encéfalo, notamos algunas diferencias con respecto a otros órganos. Entre otras, casi no sintetiza proteínas ni lípidos, los carbohidratos, en forma de glucosa, son el principal combustible de donde se obtiene la energía necesaria para la síntesis de aminoácidos y ácidos grasos. El metabolismo de la glucosa es muy parecido al del músculo, es decir, en condiciones anaerobias aparecen los ácido pirúvico y láctico. La glucosa es tan importante para el encéfalo que cuando ésta falta en el torrente circulatorio, el paciente presenta confusión, somnolencia, ataxia, etc. (28,38).

2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA INFANTIL.

La meningitis, inflamación de las meninges del cerebro o de la médula debida a invasión bacteriana del LCR, es uno de los procesos más severos de la niñez y requiere de un diagnóstico precoz y de un tratamiento adecuado y oportuno a fin de poder evitar la muerte o las secuelas neurológicas, constituyendo una urgencia médica (6,7,12,17,45,76,77).

Es una de las enfermedades con mayor mortalidad y morbilidad en los niños y, aunque su agente etiológico sea variado, los síntomas clínicos son parecidos. Por ello, es un reto para los pediatras ya que en algunos estadios de la vida, esta enfermedad conserva la misma mortalidad y morbilidad que antes de la aparición de los primeros agentes antimicrobianos eficaces, y los problemas de la asistencia médica y tratamiento continúan siendo los mismos en su mayor parte (6,46,52,68,76,77,91,110,120).

2.1. Epidemiología.

La epidemiología de la meningitis bacteriana infantil presenta una relación directa con la epidemiología de muchas otras enfermedades, pero fundamentalmente deben ser tomadas en cuenta la gastroenteritis y las enfermedades de las vías respiratorias, ya que pueden ser la puerta de entrada de la meningoencefalitis (12).

La epidemiología de la meningitis causada por Neisseria meningitidis es diferente, ya que da lugar a cuadros que se presentan en forma esporádica o epidémica. En México, este

tipo de meningitis es rara pero en Estados Unidos y Brasil es relativamente frecuente (120).

Las meningitis son casi siempre de origen infeccioso, si bien hay otras, mucho menos frecuentes, de causa no infecciosa (6,45,114).

En los últimos años, la meningoencefalitis bacteriana ha ocupado el segundo lugar en frecuencia, superada sólo por las neurovirosis, dentro de las enfermedades del SNC (44).

En nuestro medio, hasta hace pocos años, el 50 - 60% de todas las meningitis eran de origen tuberculoso, pero en la actualidad esta proporción es del 20 - 30%, posiblemente por la extensión de las medidas profilácticas (12,114). S. pneumoniae y H. influenzae son dos de las bacterias más frecuentes en meningitis bacteriana y representan más del 80% de la etiología, en individuos más allá de la etapa neonatal.

La meningitis neonatal refleja el medio ambiente del feto y del niño recién nacido, lo mismo que el estado de salud de la madre (68).

2.1.1. Factores predisponentes a la meningitis bacteriana infantil.

Existen diversos factores predisponentes en relación a la edad de presentación de la enfermedad, estos son:

Infecciones maternas:

Infecciones en el canal del parto debidas a microorganismos oportunistas; infecciones sistémicas tales como endometritis, diarrea, infección en vías urinarias, etc; en caso de amnioitis purulenta producida por una infección ascendente

de la vagina materna, habrá exposición al contagio de una flora predominantemente entérica; la bacteremia materna puede transferir cualquier microorganismo patógeno, aunque esto es raro (45,68).

Anormalidades obstétricas en el embarazo:

Preeclampsia caracterizada por hipertensión, edema y proteinuria; sangrado por vía vaginal; polihidramnios, cuadro caracterizado por el aumento del líquido amniótico (más de 2,000 ml al término del embarazo); y, por último, en madres diabéticas (12).

Anormalidades obstétricas en el trabajo de parto:

Ruptura prematura de membranas; labor prolongada de parto; sufrimiento fetal con aspiración de meconio, es decir, el producto se presenta con disnea y taquicardia por la presencia de meconio en el líquido amniótico. (Meconio, líquido verdoso de consistencia blanda que contiene moco, células epiteliales, pigmentos biliares y células de descamación); placenta previa; prolapso de cordón, es decir, cuando éste está muy largo y sale antes que el niño; aplicación de fórceps; presentación anormal del niño y maniobras con equipo de reanimación (114).

El que los lactantes mayores y niños pequeños contraigan meningitis, varía según el microorganismo que prevalezca en la comunidad. Por ejemplo, la incidencia de infecciones respiratorias por H. influenzae o S. pneumoniae tiende a ser mayor en otoño, invierno y en el inicio de la primavera. Cualquier estado que induzca un aumento en la incidencia

de afección respiratoria aumentará la incidencia de meningitis; la aglomeración, la mala salud y la desnutrición, junto con la pobreza, tienen como consecuencia, frecuencias elevadas, tanto de enfermedades respiratorias como de meningitis (114).

Ciertas infecciones bacterianas tienen mayor frecuencia entre los varones que entre las mujeres. La meningitis neonatal sigue esta pauta, pero posteriormente la diferencia que se observa es menor. Las razones de esta asociación son oscuras. La relación hombre:mujer es de 1.3 - 1.7:1 (77).

La meningitis se observa en todas las edades, pero predominan los extremos de la vida, especialmente niños y ancianos. Cerca del 70% de todos los casos de meningitis bacteriana analizados en 1978 por los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos, ocurrieron en niños menores de 5 años, pero la mayor mortalidad y morbilidad se encuentra en la meningitis bacteriana en ancianos (mayores de 60 años) (77,91).

La inmunosupresión es uno de los principales factores asociados a esta enfermedad. Puede deberse a diferentes casos, tales como:

Neonatos prematuros, especialmente los que pesan menos de 1,500 g y que presentan un sistema inmune defectuoso; hipogamaglobulinemia; deficiencia del complemento, especialmente si se trata de los últimos componentes; leucopenia, asplenia y defectos de las células mediadoras de la inmunidad.

Estos casos de inmunosupresión pueden producir infeccio

nes asociadas al SNC; por ejemplo: a) infecciones recurrentes debidas a N. meningitidis (incluyendo meningococemia o meningitis meningocócica o ambas), en pacientes con deficiencia de C₆ a C₈; b) infecciones graves debidas a H. influenzae o S. pneumoniae en personas esplenectomizadas; c) meningitis debida a L. monocytogenes o Cryptococcus neoformans en pacientes inmunosuprimidos por un transplante renal reciente; y d) toxoplasmosis en pacientes con SIDA. En un estudio reciente hubo un 27% de pacientes con SIDA que desarrollaron enfermedades tales como meningitis por citomegalovirus y Cryptococcus y toxoplasmosis, teniendo una mortalidad del 64%.

Las enfermedades crónicas como el alcoholismo, diabetes y cirrosis, producen daños múltiples en el sistema inmune, incrementando así el riesgo de adquirir infecciones severas, incluyendo meningitis bacteriana (114).

Otro factor importante es la falta de anticuerpos contra una cepa virulenta que se adquirió recientemente, así como la ausencia de polimorfonucleares (PMN) en el LCR.

2.1.2. Fuentes de infección.

Para la mayoría de los agentes etiológicos, la fuente de infección es el humano enfermo o el portador.

Aproximadamente en la mitad de los casos, la puerta de entrada es la vía respiratoria y, con frecuencia, la digestiva, cutánea y ótica (46), aunque también puede ser la vía urinaria, o algún traumatismo por una mastoiditis o una sinusitis (12,76).

En los casos de fracturas expuestas del cráneo o vía traumática, inclusive aquellas que sin lesión externa atraviesan los senos paranasales, la invasión puede deberse a un microorganismo habitual del aparato respiratorio o de la piel como son el neumococo, estafilococo, estreptococo, etc. (76).

Epidemiológicamente, el lactante y el preescolar representan la fuente de diseminación más frecuente de S. pneumoniae y H. influenzae, ya que más del 30% de la población infantil es portadora asintomática. En cambio, sólo el 0.8% de niños mayores de 5 años y 0.4% de adultos, son portadores de H. influenzae tipo b en nasofaringe (12).

Las infecciones meningocócicas pueden presentarse esporádicamente. Las situaciones de hacinamiento, fatiga y afección respiratoria asociada, contribuyen a la expansión meningocócica entre la población de adultos jóvenes (68,114).

2.1.3. Mecanismos de transmisión.

El mecanismo de transmisión predominante es fundamental para el diagnóstico. El más común es por contacto directo y con menor frecuencia a través de objetos, alimentos y bebidas contaminadas (46).

La transmisión tiene lugar durante la fase aguda de la enfermedad, y ésta es por contacto directo por medio de pequeñas gotas de saliva de individuos asintomáticos; el microorganismo se disemina fácilmente (12).

La meningitis es una enfermedad endémica y sólo la meningocócica puede adquirir caracteres epidémicos, dependiendo de la cepa de meningococo involucrada, de ahí que a esta

variedad se le denomine "meningitis epidémica" y sea muy contagiosa; los brotes epidémicos se dan en zonas muy pobladas, con mal estado sanitario y con cierta periodicidad, pues ocurren aproximadamente cada 10 años, transmitiéndose de hombre a hombre por la secreción nasofaríngea de un paciente portador. En México no se han presentado epidemias puesto que éste no es uno de los principales agentes etiológicos; pero en Sao Paulo y áreas vecinas de Brasil, hubo una en 1974 (12,45, 76,114).

2.1.4. Período de incubación.

El período de incubación varía, según el agente causal, de 1 a 3 días, pero el microorganismo puede resistir por días o semanas en una nasofaringe apropiada, éste puede penetrar al LCR y causar la enfermedad.

Por otro lado, el microorganismo puede causar primero una septicemia (1 - 2 semanas) y después penetrar al espacio subaracnoideo (12,46,114).

2.1.5. Epidemiología en México y Estados Unidos.

Está demostrado que la etiología entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados es diferente (7,12,45,68,76,114).

En nuestro medio, los microorganismos que más causan meningitis bacteriana son S. pneumoniae y H. influenzae; sin embargo, los microorganismos Gram negativos tienen elevada incidencia, sobre todo E. coli, Klebsiella y Proteus sp. (46,114).

En países latinoamericanos son todavía muy frecuentes

las de origen tuberculoso; en México, hasta hace pocos años causaban el 60% de todos los casos, pero en la actualidad es ta proporción es del 20 al 30%. En 1971, de 9,706 defunciones por tuberculosis, 1,380 (15%) fueron por meningitis tuber culosa, y de éstas el 15% ocurrieron en niños menores de 5 años, 15% entre los de 5 a 9 años, y 6% en los de 10 a 15 años de edad. En ese mismo año, el 44% de 1,883 defunciones por meningitis ocurrió en mayores de 1 año, 25% entre preescolares y 11% en los de 5 a 9 años de edad (46,114).

En la tabla 2.1 se señala la frecuencia de los microorganismos aislados en casos de meningitis bacteriana, pertenecientes a 4 hospitales del D. F., en diversas fechas; en la que se nota que la mayor frecuencia correspondió a S. pneumoniae, H. influenzae y otras bacterias Gram negativas. Como se observa, hubo muchos casos en los que no se pudo aislar el agente etiológico por lo que se les denomina desconocidos (negativos) y sólo se presentaron 7 casos de meningitis múltiple, es decir, causada por varios microorganismos desde el inicio de la infección (114).

Comparando nuestro medio con países desarrollados como Estados Unidos, notamos diferencias en cuanto a los agentes etiológicos predominantes.

En la tabla 2.2 se muestra el estudio que realizó el Centro de Control de Enfermedades en 1978 en Estados Unidos. H. influenzae resultó ser el microorganismo que más prevalecía en la meningitis con una mortalidad alrededor de 7% (91). La meningitis neumocócica ocupaba, quizás, el segundo lugar,

Tabla 2.1. Microorganismos identificados en LCR en niños con
meningitis bacteriana en 4 hospitales del D. F. (114).

	Hospital de Pediatría del C. M. N.		Hospital Infantil de México		Hospital General S. S.		Hospital de Infectología del C. M. La Raza	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
<u>S. pneumoniae</u>	106	17	56	28	39	39	89	18
<u>H. influenzae</u>	56	9	30	15	27	27	90	18
<u>E. coli</u>	18	3	12	6	2	2	32	6
<u>Klebsiella sp.</u>	16	3	-	-	2	2	12	2
<u>Proteus sp.</u>	16	3	-	-	2	2	9	2
<u>Streptococcus</u>	14	2	3	1	16	16	6	2
<u>Pseudomonas</u>	13	2	-	-	2	2	7	2
<u>Staphylococcus</u>	13	2	7	3	7	7	7	2
<u>Salmonella</u>	11	2	8	4	-	-	17	4
<u>N. meningitidis</u>	8	1	2	1	1	1	6	1
Otros Gram (-)	9	1	5	2	3	3	-	-
Desconocidos	333	54	71	35	-	-	-	-
Múltiple	-	-	7	3	-	-	-	-
TOTAL	613		201		101		500	

Microorganismo	Casos	Porcentaje de Fatalidad
<u>H. influenzae</u>	29,000	7.1
<u>N. meningitidis</u>	4,800	13.5
<u>S. pneumoniae</u>	4,200	28.2
Bacilos Gram (-)	1,800	38.6
<u>S. agalactiae</u>	2,100	22.4

Tabla 2.2. Principales agentes etiológicos con su porcentaje de fatalidad en la meningitis bacteriana en Estados Unidos (1978) (91).

Microorganismo	1969-1982			1969-1972			1981-1982		
	Casos	Muertes		Casos	Muertes		Casos	Muertes	
		No.	%		No.	%		No.	%
<u>H. influenzae</u>	1,021	38	3.7	209	4	1.9	237	6	2.5
<u>N. meningitidis</u>	214	9	4.2	51	0	0	42	0	0
<u>S. pneumoniae</u>	162	13	8.0	43	4	9.3	36	3	8.3
Bacilos Gram (-)	75	17	22.7	26	5	19.2	11	2.0	18.0
<u>S. agalactiae</u>	125	19	15.2	12	1	8.3	25	2	8.0
Total de pacientes	1,787	114	6.4	414	19	4.6	376	15	3.9

Tabla 2.3. Grados de mortalidad en 1,787 niños con meningitis bacteriana: Park Memorial Hospital y Children's Medical Center (1969-1982) (58).

mostrando un incremento en negros y personas de bajo nivel socioeconómico. La incidencia de meningitis debida a S. pneumoniae fue aproximadamente de 5 en 100,000 personas (28%), con 0.89 por 100,000 blancos contra 4.9 por 100,000 negros. Aunque del 44 - 65% de casos ocurrían en niños menores de 1 año de edad, la meningitis neumocócica era la más común en pacientes mayores de 30 años. Las meningitis debidas a microorganismos facultativos especialmente E. coli K₁ y S. agalactiae, presentaron graves problemas clínicos en neonatos y lactantes. Estos datos no difieren mucho de los actuales.

En algunas áreas como Australia y Nigeria, los grados de mortalidad son alrededor del 50% para esta enfermedad. Por ejemplo, (91) en una revisión de 439 pacientes con meningitis por S. pneumoniae en las tres últimas décadas, los grados de mortalidad variaron de 17 a 59% con un promedio de 28%. Estos datos son casi idénticos a los presentados por el Centro de Control de Enfermedades en los pacientes tratados en 1978.

El problema de mortalidad no sólo atañe a los Estados Unidos sino al mundo entero, de ahí que en El Salvador y Brasil durante los últimos años, el grado de mortalidad fue mayor del 60% (114).

El Park Memorial Hospital y el Children's Medical Center (58) reportaron a H. influenzae como el agente causal que más se aisló en los niños con meningitis (ver tabla 2.3), aunque los porcentajes variaron de 3.7% en 1,041 niños, a 1.9% en 209 niños.

En años recientes murieron 53 (6.7%) de 783 neonatos y

niños con meningitis, mientras que en el período de 1976 a 1982 murieron 61 (6.1%) de 1,004 pacientes. Esto nos demuestra que urge un tratamiento eficaz que disminuya la mortalidad por esta enfermedad (58).

Podemos concluir que H. influenzae constituye, en Estados Unidos, el principal causante de meningitis bacteriana infantil en niños de edades comprendidas entre 1 mes y 3 años. La incidencia anual en Estados Unidos es del 40 por 100,000 en niños menores de 4 años, es decir, de 80,000 a 11,000 niños aproximadamente; similar a la que tenía la poliomielitis en la era de la preinmunización. La máxima incidencia se presenta en niños de 6 a 9 años, y la mitad de los casos tienen lugar durante el primer año de vida. En noviembre, diciembre y enero se alcanzan las mayores frecuencias de afección y mortalidad, pero se pueden presentar casos en todas las épocas del año. El porcentaje de casos mortales varía, según las disponibilidades para un rápido diagnóstico y tratamiento adecuado, entre el 2 y el 18%. A este agente le siguen en orden aproximado S. pneumoniae, bacilos entéricos Gram negativos y N. meningitidis (3,8,26,37,58,65,68,91,120).

2.2. Etiología de la meningitis bacteriana.

Muchos son los factores relacionados con la etiología de las meningitis bacterianas: edad, otros focos de infección, sitio y evolución de los mismos, antecedentes de intervenciones quirúrgicas y/o fracturas de cráneo, presencia de inmunodeficiencias, estado nutricional y, en casos especiales, localización geográfica del paciente (12).

El considerar la relación entre la etiología de las meningitis bacterianas y la edad del paciente tiene gran interés clínico.

Período neonatal a 2 meses de edad. Desde la vida fetal hasta un período impreciso posterior al nacimiento, que arbitrariamente se fija en los 2 meses, los microorganismos responsables de la meningitis bacteriana reflejan la flora y el estado inmunológico de la madre. Por ejemplo, la flora vaginal relacionada con la flora fecal de la madre puede contaminar el medio ambiente uterino, o puede contagiar a un niño sensible durante el parto. Los bacilos entéricos encabezan la lista de microorganismos responsables de la meningitis y a continuación están los cocos. Hasta hace poco era raro encontrar la patología habitual de estadios ulteriores de la lactancia (H. influenzae, S. pneumoniae y N. meningitidis); sin embargo, recientemente H. influenzae ha destacado más en neonatos con meningitis, debido probablemente al descenso de la inmunidad en mujeres de edad fértil. Son causas infrecuentes, pero importantes de meningitis en esta edad, L. monocytogenes y las especies de Proteus y de Klebsiella (3,68,120).

De los 2 meses de edad hasta la adolescencia. La mayoría de las meningitis bacterianas en este período se deben a H. influenzae tipo b, N. meningitidis y S. pneumoniae. En circunstancias especiales se pueden encontrar microorganismos como Staphylococcus, Listeria, Salmonella y coliformes (68,120).

Adulto. H. influenzae tipo b casi nunca produce meningi

tis en adultos. N. meningitidis adopta, en cambio, un papel más destacado. S. pneumoniae afecta a todos los grupos de edad excepto a los neonatos (67). Se han reportado casos de meningitis causadas por bacilos entéricos Gram negativos en adultos (19) y un caso causado por H. influenzae tipo III (67).

En los niños inmunodeficientes o inmunosuprimidos, en especial los que están bajo tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro por otra enfermedad, pueden producir meningitis los microorganismos oportunistas. En estos casos se pueden aislar bacterias como Pseudomonas, Alcaligenes faecalis, Serratia u otras. Además, puede presentarse una infección recurrente por microorganismos piógenos.

Las malformaciones del sistema nervioso pueden tener como consecuencia la contaminación directa de las meninges a partir de microorganismos de la piel o las heces. La intervención terapéutica que traiga como consecuencia una comunicación anormal entre el espacio cerebrospinal y los otros componentes corporales, se asocia con la introducción de Staphylococcus y/o bacilos entéricos. El traumatismo de la cubierta ósea del SNC puede producir fracturas insignificantes, pero que permiten la entrada de microorganismos patógenos.

Lógicamente la lesión traumática directa al SNC puede implantar una gran diversidad de microorganismos (45,68).

No hay signos ni síntomas patognomónicos que permitan precisar el agente etiológico en un caso de meningitis puru-

lenta (45). Las lesiones petequiales o hemorrágicas son más características de la meningitis por N. meningitidis, pero pueden aparecer en la causada por otros microorganismos. En última instancia, la etiología se descubre fácilmente por cultivo de LCR.

2.3. Patogenia.

De acuerdo a la patogenia, las meningitis bacterianas se pueden clasificar en primarias y secundarias. Las primeras, alcanzan el 85% y son las que se desarrollan por vía hematógica. En las secundarias, que constituyen el 15% restante, el microorganismo invade directamente el sistema nervioso, a través de una otomastoiditis, de una ruptura de meningocoele, de fractura de cráneo, de procedimientos neuroquirúrgicos, etc. (46,76).

2.3.1. Vías de entrada.

Los microorganismos pueden penetrar a las meninges a través de varias vías: por implantación directa (traumatismo, cirugía); por expansión contigua (infecciones de vías aéreas superiores, infecciones fecales); a través del drenaje linfático (mastoides y tal vez senos) y por bacteremia con implantación fecal. A pesar de esto, se han agrupado dos vías principales de desarrollo, a saber: la vía hematógica y la vía directa (12,45,46,68,76,91,114).

Vía hematógica.

La mayor parte de las infecciones meningoencefalíticas son secundarias a focos de infección extraencefálicas, dan lugar a un proceso sistémico o septicémico ocasionando trom-

bos sépticos que se instalan en los vasos capilares de los plexos coroideos, iniciándose en esos momentos la infección bacteriana (12). En este lugar, el patógeno ocasiona una respuesta local que se manifiesta por congestión y edema, lo que se traduce en aumento de la presión intracraneana y trastorno en el retorno venoso que origina más congestión y edema. Esto se refleja en la clínica por irritabilidad, movimientos anormales de los ojos, alteraciones de la deglución y succión, así como alteraciones de la esfera emotiva y de la conciencia. Después de esta etapa, si el proceso continúa, se instala una fase exudativa en la que hay flebitis y periarteritis en los vasos cerebrales.

Vía directa.

Cuando la vía de entrada es la directa o por continuidad, no hay fase septicémica, ya que el patógeno se instala directamente en el encéfalo, iniciándose de inmediato las reacciones locales de congestión y edema y, posteriormente, todos los eventos ya comentados (12,46,76,114).

2.3.2. Agentes etiológicos principales.

En la vía hematógena los microorganismos que más predominan son: S. pneumoniae, H. influenzae y N. meningitidis.

Streptococcus pneumoniae.

Los neumococos tienen propensión a causar infecciones en los pulmones, meninges, endocardio y algunos otros sitios, particularmente en huéspedes con baja resistencia (44); sin embargo, su susceptibilidad a los derivados de la penicilina, hace posible una rápida curación en la mayoría de las infec-

ciones neumocóccicas, especialmente si el diagnóstico es temprano.

La tinción de Gram de muestras de LCR para investigar la presencia de ellos, puede ser útil y aparecen como diplococos Gram positivos, con los pares de cocos aguzados en forma de lanceta (44).

Se conocen alrededor de 84 serotipos de S. pneumoniae, y algunos de ellos se asocian con un incremento en la virulencia, lo que aumenta su propiedad de invasión y de desarrollo de enfermedad sistémica. Sin embargo, los serotipos responsables de la meningitis difieren en adultos y niños, lo cual puede reflejar el estado inmune del paciente (91). Además, es evidente que los serotipos varían de acuerdo a la localización geográfica.

En estudios recientes se ha encontrado un incremento en la mortalidad de infecciones neumocóccicas debidas a los serotipos 2, 8 y 12 (8,91).

La meningitis debida a S. pneumoniae representó alrededor del 9% de los 1,787 casos tratados en el Park Memorial Hospital, de 1969 a 1983 (58); mientras que en México representó alrededor del 24% de los casos tratados en los hospitales del D. F. (114).

Haemophilus influenzae.

La característica morfológica fundamental de H. influenzae es su pleomorfismo. A semejanza de los neumococos, los antígenos de H. influenzae que despiertan la formación de an-

ticuerpos protectores son sus carbohidratos capsulares. Se han descrito 6 tipos, designados de la a a la f, cada uno con un diferente antígeno capsular. El carbohidrato del tipo b, que es el más importante, es un polirribosafosfato (21,91). La especificidad inmunológica de los tipos individuales puede demostrarse fácilmente por medio de pruebas de aglutinación, precipitación e hinchazón de cápsula realizada con sueros antiespecíficos.

Está demostrado que deben existir varios factores para que H. influenzae inicie la infección (91). Estos factores son: a) aumento de la adhesión en la mucosa faríngea; b) falta de producción de proteasas de IgA como mecanismo de defensa de la mucosa; c) el biotipo, d) el serotipo (tipo b) y el lipopolisacárido adecuados.

H. influenzae puede provocar enfermedades de las vías respiratorias superiores, otitis media, meningitis, conjuntivitis y endocarditis bacteriana, así como otras enfermedades. De los niños con meningitis por H. influenzae, aproximadamente dos tercios tuvo infección orofaríngea previa u otitis media y un tercio tuvo bronconeumonía causada por cepas del tipo b (44). En consecuencia, las infecciones respiratorias provocadas por H. influenzae tipo b deben ser tratadas, especialmente en niños menores de 3 años, cuya resistencia como huésped puede no estar desarrollada aún.

En Estados Unidos, H. influenzae tipo b es el agente causal más importante de la meningitis bacteriana infantil (3,8,26,37).

Neisseria meningitidis.

Se puede clasificar antigénicamente en 7 grupos, a saber: A, B, C, D, X, Y, Z. Los del grupo A y C son capsulados y forman colonias mucoides en medios sólidos; los del grupo B no son capsulados y se deben identificar por medio de reacciones de aglutinación (44).

La incidencia de la enfermedad meningocócica en Estados Unidos continúa declinando. En 1974 sólo se informaron 1,273 casos, habiendo disminuido en un 7% con respecto a 1973. La mayoría de los casos se presentaron en pacientes menores de 1 año y en los de 1 a 4 años. El desarrollo de anticuerpos bactericidas o/y otros anticuerpos protectores, pueden servir para proteger a individuos mayores (3,8,44).

En meningitis endémicas, los grupos B con 45%, C con 32% e Y con 18%, constituyen los aislamientos más comunes. La meningitis meningocócica es una enfermedad muy grave, ya que puede ser una manifestación de enfermedad generalizada. Puede aparecer un prurito petequial, pudiéndose recuperar el microorganismo a partir de lesiones cutáneas; sin embargo, en las tinciones de Gram del sedimento del LCR centrifugado, se pueden observar los diplococos Gram negativos que, si están acompañados por numerosos leucocitos PMN, permiten el diagnóstico presuntivo de meningitis meningocócica.

El meningococo ataca la mucosa nasofaríngea, adheriéndose a ella. Después de este ataque, el microorganismo viaja por medio de vacuolas fagocíticas de las células nasofaríngeas hacia el epitelio y de ahí al torrente circulatorio, di

seminándose por la vía hematógica. El estado inmune del paciente es muy importante para seguir o detener la infección (91).

Los microorganismos que se diseminan por la vía directa son los bacilos Gram negativos y S. agalactiae, amén de otros oportunistas.

Bacilos Gram negativos.

Escherichia coli es el microorganismo predominante en el intestino grueso, pero allí no es patógeno en pacientes normales.

Alrededor del 84% de los casos de meningitis neonatal debidas a E. coli son causadas por la cepa K₁. El antígeno que tiene esta cepa antagoniza la fagocitosis por los leucocitos. Además, el riesgo de adquirir la meningitis neonatal se incrementa cuando la madre tiene infección en el canal del parto debida a E. coli, L. monocytogenes y S. agalactiae (3,8, 91).

Klebsiella pneumoniae.

Presenta algunas características morfológicas parecidas a E. coli. Se puede indentificar mediante pruebas bioquímicas, entre las que se incluyen las reacciones de descarboxilasa y las reacciones de aglutinación utilizando sueros antiespecíficos.

Hasta el momento se han identificado en este microorganismo 5 antígenos O y 72 antígenos capsulares, que son polisacáridos. Sus propiedades invasivas derivan de la capacidad

antifagocítica de su cápsula; las cepas no capsuladas no son virulentas (21).

Rustigan y Stuart (84) dividieron al género Proteus en 4 especies: P. vulgaris, P. mirabilis, P. morganii y P. rettgeri. Actualmente los dos últimos se encuentran en géneros diferentes, a saber: Morganella morganii y Providencia rettgeri.

P. vulgaris y P. mirabilis.

Crece en forma de bandas invasoras en la superficie del agar húmedo; esta confluencia se evita utilizando hidrato de cloral, azida de sodio y alcohol fenil-etílico. También producen H_2S y licúan la gelatina (21,44).

La meningitis debida a los bacilos Gram negativos se diagnostica con frecuencia en los niños recién nacidos (menos de 28 días de nacidos) y hasta los dos meses de edad (3, 19,120).

La muestra del LCR debe analizarse tanto microscópica como químicamente para poder identificar el grupo patógeno y, en el caso de Proteus, hay que identificar la especie, ya que la susceptibilidad a los antibióticos es diferente.

Streptococcus agalactiae.

Se debe sospechar la presencia de este coco cuando su desarrollo en agar gelosa sangre presenta un halo de hemólisis completa a su alrededor (beta-hemolíticos). Para completar la identificación se realizan pruebas bioquímicas tales como la hidrólisis del hipurato de sodio y la identificación

del factor CAMP, ya que posee tanto la hipuricasa, como una sustancia extracelular que intensifica la lisis de los glóbulos rojos (44).

Durante el tercer trimestre del embarazo, se practica una toma rutinaria de muestras vaginales para el aislamiento de S. agalactiae (21,44).

Este microorganismo es capaz de producir padecimientos tales como la sepsis puerperal, endocarditis, neumonitis en todas las edades; pero en los recién nacidos causan neumonía, meningitis y septicemia (44).

2.4. Fisiopatología.

Los aspectos fisiopatológicos de la meningitis bacteriana imponen algunos requisitos específicos en la terapia antimicrobiana de esta enfermedad. El LCR presenta crecimiento de casi todos los patógenos de las meninges. El grado de crecimiento bacteriano varía de especie a especie, pero no se sabe si esta variación se debe a la falta de nutrientes o a la presencia de factores inhibitorios específicos.

En el LCR no hay mecanismos de defensa eficientes, especialmente al principio de la infección, en condiciones normales no contiene células fagocíticas, IgM o complemento y además no tiene actividad opsonica (110).

Cuando el microorganismo se ha implantado en el huésped, penetra al LCR por cualquiera de las vías, se multiplica en forma logarítmica, se disemina y probablemente se implanta en otras zonas de las meninges. La extensión del parénquima

cerebral es más común de lo que se creía (68,110); los surcos y pliegues menínges profundos facilitan el acceso del microorganismo a la sustancia cerebral circundante. Esta penetración permite explicar, en parte, las profundas secuelas que con frecuencia se observan después de una infección meníngea.

Uno de los daños es la destrucción de la barrera hematoencefálica, no se sabe el mecanismo por el cual la bacteria induce este cambio. La presencia de la bacteria sola, sin otros componentes inflamatorios, puede abrir las firmes uniones de los capilares cerebrales y aumentar el total de las vesículas transendoteliales. Esas observaciones tal vez representan las bases anatómicas del aumento de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica que ocurre en esta infección. Como consecuencia de esta ruptura, las proteínas séricas pueden pasar al LCR (110).

Los hallazgos anatómicos varían de acuerdo al tiempo de evolución y a la gravedad de la enfermedad. Se inician con congestión, edema y hemorragias petequiales preferentemente perivasculares, produciendo la formación de exudado. En todos los casos de meningitis bacteriana, durante su fase inicial, se encuentra el exudado inflamatorio que puede tener distribución basal o en la convexidad del cerebro (el sitio más afectado), o puede ser también difuso (6,12,45,65,68,76,110,120). Este exudado es, al principio, seroso o gelatinoso, pero más tarde se hace purulento.

Al extenderse el exudado hacia los ventrículos, se obstruye la circulación del LCR. Ocasionalmente los microorga-

nismos quedan atrapados en estas adherencias y resisten así el tratamiento antimicrobiano (12,68,76,88). El grado de crecimiento ventricular guarda relación directa con la evolución de la enfermedad, pudiendo no ser uniforme, ya que, en algunos casos, se encuentra crecimiento de ventrículos laterales con tercero y cuarto normales.

Macroscópicamente, el exudado tiene coloración amarilla opaca o verde grisácea, y el cerebro tiene aspecto edematoso e hiperémico. La presencia de meningoventriculitis se hace evidente en más del 50% de individuos con meningitis por H. influenzae y S. pneumoniae, en cambio, no es mayor del 25 - 30% en meningitis por otros microorganismos como los Gram negativos (12,65).

Microscópicamente, en la fase aguda hay hiperemia, reacción inflamatoria de las meninges con infiltración de PMN, abundantes colonias bacterianas, fibrina, eritrocitos y focos de hemorragia (12,45,65,76,120). En la fase subaguda el exudado inflamatorio es diferente, ya que la población celular es a base de mononucleares y aparecen histiocitos y macrófagos. En esta etapa, los vasos cerebrales pueden mostrar grado variable de flebitis y arteritis, las lesiones son más evidentes en los vasos de mediano y pequeño calibre. En las arterias, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de la adventicia, la muscular media y la íntima no se afectan. Estas lesiones vasculares pueden ocurrir en el espacio subaracnoideo y corteza cerebral. Cuando ocurre en corteza, son verdaderas tromboflebitis con zonas de infarto.

En meningitis experimental por S. pneumoniae, se ha encontrado que después de 10 a 15 horas de la infección, empiezan a migrar los leucocitos PMN al LCR. Este proceso se asocia con el aumento de la adherencia de los neutrófilos que circulan por los capilares del endotelio, mediados probablemente por factores quimiotácticos. No se sabe si los leucocitos PMN en el LCR actúan como defensa, se ha visto que el espacio abierto del LCR reduce la efectividad de las células fagocíticas contra los microorganismos capsulados como S. pneumoniae. Esas bacterias solamente pueden ser fagocitadas cuando están opsonizadas por anticuerpos anticápsula y complemento (65,110).

Fishman y cols. y Chan y cols. (110) demostraron in vitro que los componentes que liberan los leucocitos polimorfo nucleares durante la fagocitosis, tales como ácidos grasos poli-insaturados, son capaces de inducir cambios metabólicos profundos e hinchamiento en el tejido cerebral. Probablemente estos procesos también ocurran in vivo, aunque no se ha establecido su importancia.

Los estudios en conejos con meningitis causadas por neumococos y E. coli demostraron una gran resistencia en la reabsorción del LCR y, por consiguiente, una reducción en la producción del mismo. Estos efectos persisten varias semanas aún cuando los microorganismos se hayan erradicado con la quimioterapia efectiva.

A pesar de que muchas preguntas referentes a los aspectos fisiopatológicos del daño cerebral en la meningitis bac-

teriana permanecen sin respuesta, la infección conduce a un aumento en la presión intracraneal, teniendo así un impacto negativo en la circulación cerebral y en el metabolismo del cerebro. La enfermedad conlleva, muchas veces, al hinchamiento del cerebro y a la muerte, conociéndose esto como hernia cerebral (110).

2.4.1. Cuadro clínico.

En general, se puede decir que la meningitis ya establecida presenta signos y síntomas característicos, pero cuya presencia, intensidad y constancia son variables de un enfermo a otro (12,46,68,76,114,119), especialmente su edad.

Período neonatal.

Es muy difícil diagnosticar la meningitis en el recién nacido a término o prematuro. Las manifestaciones clínicas son vagas e inespecíficas. Generalmente el niño nace bajo circunstancias que hacen posible la infección, pero no todos estos niños la contraerán. El niño puede presentar buen aspecto al momento de nacer, pero durante los primeros días muestra un cuadro de comportamiento que se caracteriza por algunos de estos signos o todos ellos: fontanelas llenas, tensas o salientes; falta de llanto, falta de movimiento, falta de succión, vómitos en proyectil sin estado nauseoso previo y se presentan aunque el bebé no tome alimentos, diarrea, anorexia, inquietud; fiebre o hipotermia, la que es muy frecuente y grande cuando se trata de meningitis bacteriana, y baja cuando es de origen viral; somnolencia y convulsiones, que pueden ser intensas y generalizadas o localizadas y leves. Cuando

las convulsiones se presentan en los primeros 3 días de la enfermedad no tiene significado diagnóstico, pero cuando persisten más de 4 días o empiezan después del cuarto día, aumentan los peligros de daño residual y convulsiones permanentes.

Lactantes mayores y niños.

Los niños entre los tres meses y los dos años de edad rara vez presentan el cuadro clínico clásico de meningitis; pero viene precedida por varios días de sintomatología respiratoria o gastrointestinal.

Cuando la instauración es progresiva, el niño se vuelve cada vez más irritable y difícil de consolar. A menudo es una convulsión lo que primero induce a los padres a acudir al médico, y éstos pueden decir que su hijo "actúa diferente" (12,26,45,119,120).

Por otra parte, si la meningitis se presenta en forma fulminante, puede no existir virtualmente ningún síntoma previo a la aparición brusca de convulsiones o de irritabilidad excesiva con fiebre o choque.

Cuando se da un tratamiento previo a la infección respiratoria precedente, los síntomas de la meningitis quedan enmascarados y retrasados. Estos son: fiebre, signos de irritación meníngea, convulsiones, irritabilidad, alteración en el estado de conciencia, fontanela abultada y tensa, a veces hay rigidez en la nuca, aumento en la producción de la hormona antidiurética.

Los datos como dolor de cabeza, rigidez en la nuca y

signos de Kerning y Brudzinski, se presentan como resultado de la inflamación de los nervios espinales sensibles al dolor. La irritación de la corteza cerebral causa las convulsiones generales mientras que el exudado sobre una convexidad cortical causa las convulsiones locales.

Está demostrado que el edema, la congestión vascular, el exudado subaracnoideo y la retención del flujo debido al aumento de la producción en la hormona antidiurética, aumentan la presión intracraneal.

La inflamación o necrosis de los nervios craneales pueden causar sordera, ceguera y parálisis en los músculos de la cabeza y cuello (120).

Otros síntomas incluyen la manifestación de una infección respiratoria purulenta (S. pneumoniae y H. influenzae), otitis media con mastoiditis o sin ella (normalmente neumocócica, pero también por H. influenzae), artritis séptica (H. influenzae y N. meningitidis) y un exantema cutáneo petequiral (N. meningitidis).

Niños escolares y adultos.

Los signos y síntomas suelen ser más claros, entre estos se encuentran: fiebre, escalofríos, vómitos, cefaleas intensas, rigidez en la nuca, signo de Brudzinski que se suscita flexionando rápidamente el cuello del paciente en posición supina; la maniobra causa flexión activa de las rodillas, cuando hay irritación meníngea. Signo de Kerning que consiste en la imposibilidad, por el dolor intenso, de flexionar los miembros inferiores sobre el abdomen. Signo de Babinski

es la hiperextensión del dedo grueso e hiperflexión de los demás dedos a la excitación plantar (12,45,67,114,120).

Al progresar la enfermedad, aumenta la rigidez en el cuello, haciendo que la cabeza se dirija hacia atrás, por la rigidez de los músculos de la espalda, el paciente adopta posición en opistótonos (45).

Los reflejos pueden ser muy variables, suelen ser hiperactivos. Puede presentarse la raya meníngea, manifestación de trastorno vasomotor no específico de irritación meníngea; se investiga frotando la piel con un objeto romo, lo cual hace aparecer una línea nítidamente roja que persiste varios minutos.

Los signos y síntomas anteriores son comunes a todos los tipos de meningitis (12,45,46,68,114,120), pero hay manifestaciones características de infecciones específicas: la erupción petequeal y purpúrica suele manifestar meningococcemia; en la infección neumocócica y por H. influenzae son muy raros los exantemas; la aparición rápida de erupción hemorrágica acompañada de estado semejante al choque, es casi patognomónica de meningococcemia, en casos raros ocurre con otros tipos de sepsis; la invasión articular también sugiere infección meningocócica o por H. influenzae. Las deficiencias neurológicas incluyen hemiparesias, monoparesias, cuadriparesias, postura anormal o/y ojos desviados (45).

2.4.2. Diagnóstico.

La meningitis bacteriana no puede diagnosticarse fundándose exclusivamente en síntomas y signos. El cuadro clínico

clásico de fiebre, cefalea, vómito, rigidez en el cuello y signos de Brudzinski y Kerning pueden también estar presentes en meningitis tuberculosa o aséptica (45).

El diagnóstico de meningitis debe sospecharse principalmente en padecimientos agudos febriles que se acompañan de anormalidades neurológicas y debe confirmarse mediante examen citoquímico y cultivo de LCR (46). Es primordial analizar sangre, LCR, orina y muestras de petequias (si las hay) para estar seguros de la antibioticoterapia (120).

Muchas veces, sobre todo en lactantes, los únicos signos iniciales de meningitis son fiebre y convulsiones. Es peligroso atribuir todas las crisis de este tipo a las llamadas convulsiones febriles; por lo que se debe practicar la punción lumbar en la mayoría de estos pacientes. Si hay edema papilar debe efectuarse con gran cuidado (45) extrayéndose un pequeño volumen de líquido muy lentamente.

Los resultados del cultivo y la sensibilidad no se obtienen hasta después de 24 a 72 horas. Con una tinción de Gram se puede clasificar el microorganismo, pero no se puede identificar qué bacteria específica es. Con la contrainmuno-electroforesis (CIEF) o la aglutinación en látex se identifican tanto los antígenos bacterianos, como los virales y protozoarios en 30 - 60 minutos con 50 - 90% de certeza. Por esto la CIEF y la aglutinación en látex tienen mucha importancia para la antibioticoterapia. Los antígenos bacterianos se pueden encontrar en los fluidos después de 60 días de infección activa (120).

En la tabla 2.4 se enumeran las características del LCR normal y patológico. Se nota, en el conteo celular, un aumento de leucocitos (valor normal 0 - 10) donde predominan los PMN. Las proteínas están elevadas hasta 100 - 500 mg/dl (normal 15 a 45 mg/dl en niños y arriba de 100 mg/dl en recién nacidos). Los niveles de glucosa bajan hasta el 60% de la glucosa sérica. Se encuentran valores tan bajos como 1 ó 0 mg/dl; esto se puede deber a que no se pueda transportar la glucosa dentro del LCR o al aumento en el uso de glucosa por parte del cerebro (3,12,45,46,68,76,114,120).

Si el LCR está con sangre, la causa se sabrá observando los glóbulos rojos; si éstos están bien, puede ser debido a la punción, si están dentados puede ser una hemorragia intraventricular. Debido a la deshidratación se encontrarán elevados la LDH (lactatodeshidrogenasa), CPK (creatinfosfocinasa) y fosfatasa ácida y disminuidos los cloruros (12,76,120).

En el suero se determinarán electrolitos, glucosa, proteínas. La hiponatremia puede indicar que hay síndrome de mala absorción de la ADH (hormona antidiurética). En la orina se determina la osmolalidad para comprobar el síndrome de mala secreción de la ADH (3,120).

Cuando se ha administrado tratamiento antimicrobiano antes de la primera punción lumbar, es probable que los datos del LCR se modifiquen (8,45).

Al segundo día del tratamiento las células suelen aumentar; luego descienden otra vez y pueden predominar los linfocitos (8,45).

Tabla 2.4. Citoquímica del LCR (3,12,45,46,68,76,114,120).

Padecimiento	Aspecto	Glucosa	Proteínas	Células/mm ³	Tipo celular
Normal	Incoloro	50-100 mg/dl	20-45 mg/dl	0.3	Linfocitos
Meningitis purulenta	Turbio o purulento	< 20 mg/dl	200-500 mg/dl	>1,000	Leucocitos polimorfonu- cleares
Meningitis tuberculosa	Agua de roca o Xantocrómico	15-30 mg/dl	>500 mg/dl	<1,000	Linfocitos
Meningitis viral	Agua de roca	Normal o Baja	<200 mg/dl	< 500	Linfocitos
Absceso o tumor	Agua de roca	Normal	<200 mg/dl	200-400	Linfocitos

Cuando se descubre aumento de células en el LCR, debe hacerse frotis sin tardanza. La extensión debe estar bien hecha y debe examinarla un experto. Los microorganismos abundantes, acompañados de un número relativamente pequeño de leucocitos, pueden indicar una defensa escasa por parte del paciente (45).

La identificación de S. pneumoniae es relativamente fácil en el frotis; más no es así para H. influenzae o N. meningitidis.

Conviene considerar el resultado del frotis como concluyente y aguardar a comprobarlo por cultivo. Un frotis de un paciente previamente tratado puede mostrar microorganismos que no se cultivan porque han perdido su viabilidad.

En todos los casos debe efectuarse sistemáticamente cultivo de LCR aunque sea transparente y no muestre aumento de células (12,45,46,76,114).

La radiografía simple de cráneo puede mostrar, en la mayor parte de las ocasiones, alteraciones de hipertensión intracraneana. En otros casos pueden aparecer sombras correspondientes a alteraciones en las cubiertas meníngicas u óseas (46).

La angiografía demuestra la estenosis o/y oclusión de los vasos sanguíneos mayores de la base del cerebro, incluyendo la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna, la porción proximal de la carótida media y la arteria cerebral anterior o ramas de tamaño medio con un área de avas-

cularización o disminución del flujo sanguíneo (46).

El neumoencefalograma revela, en los casos de curso lento y prolongado, dilataciones ventriculares o deformaciones de los ventrículos medios y laterales, o un aumento marcado de los espacios subaracnoideos (46).

El electroencefalograma muestra alteraciones de importancia y localización variables según sea el ataque al encéfalo (46).

La meningitis bacteriana se confunde muy frecuentemente con la meningitis llamada aséptica (en la que no hay crecimiento bacteriano en los medios habituales de cultivo) causada por diversos virus. Normalmente los datos del LCR diferencian a los pacientes con formas de presentación clínicas semejantes. Alguna vez se confunde la meningitis aséptica con la meningitis bacteriana tratada, en tales casos es necesario tratar al paciente como si tuviera una meningitis bacteriana, pendiente de los cultivos y de la evolución de la enfermedad. En ocasiones el tratamiento puede haber concluido sin un diagnóstico definitivo (68).

Deben tenerse en cuenta otras causas de meningitis no purulentas:

- la meningitis tuberculosa, que se caracteriza por prueba cutánea positiva, cultivo negativo con respecto a los agentes pirógenos, predominio habitual de los linfocitos en el LCR. Presentan positivo el frotis con tinción de Ziehl-Neelsen, así como los cultivos para BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes). En el estudio radiológico del tórax, el 35% de los

pacientes con meningitis tuberculosa tienen daño pulmonar de la misma etiología (12,68).

- la meningitis fúngica, que se diferencia por cultivos específicos, asociaciones clínicas pertinentes y alteraciones en el LCR (68).

- la meningitis viral, en la que es difícil realizar un diagnóstico, sobre todo cuando el paciente se presenta con cuadro neurológico ya establecido (68). El LCR tiene aspecto de agua de roca, celularidad aumentada (no más de 500 células) donde predominan los linfocitos, las proteínas se elevan moderadamente y la glucosa es normal. La falta de bacterias en el LCR y los estudios virológicos positivos confirman el diagnóstico (12).

- el absceso cerebral, en el que los síntomas pueden ser agudos como en la meningitis bacteriana, pero la signología meníngea es menos aparente y hay localización neurológica. El LCR puede ser normal y es conveniente realizar el EEG y el neumoencefalograma (12,68).

2.4.3. Complicaciones.

Las implicaciones de las complicaciones se relacionan con la localización del trastorno inflamatorio, con una infección sistémica o con los efectos fisiopatológicos secundarios (68).

Un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son factores indispensables para reducir las complicaciones y la letalidad (45,76).

Las complicaciones se pueden dividir, de acuerdo a su localización, en neurológicas y no neurológicas, entre las primeras se encuentran:

- Higroma subdural. Colección líquida entre la duramadre y la aracnoides, con alto contenido de proteínas, se puede presentar en cualquier momento de la fase aguda o de convalecencia. Se observa predominantemente en lactantes y se debe confirmar con una punción subdural o mediante una angiografía o tomografía axial computarizada. Los microorganismos que más causan esta complicación son S. pneumoniae y H. influenzae (46, 76). El paciente desarrolla fiebre persistente, fontanela hipertensa, persistente o recurrente; convulsiones o signos neurológicos de focalización.

- Absceso subdural. Se denomina así cuando el líquido extraído por punción subdural, se encuentra purulento y se puede recuperar el mismo agente causal de la meningitis (46,68).

- Edema cerebral. Es relativamente raro y se sospecha de su presencia cuando persiste o aumenta la presión intracraneana y el LCR permanece anormal. Hay deterioro neurológico progresivo, inconciencia, alteraciones pupilares, bradicardia y crisis convulsivas. Es una complicación seria que habitualmente sobreviene en las fases tempranas del padecimiento (12,46, 68).

- Ventriculitis. Se sospecha cuando el caso no evoluciona satisfactoriamente y hay datos de bloqueo, se presenta fundamentalmente en el recién nacido. Para diagnosticar la ventriculitis se realiza una diferenciación de las características

del LCR obtenido por punción lumbar y el obtenido por punción ventricular (12,46,68).

- Bloqueo en el flujo del LCR. Se presenta en el 5% al 10% de los casos. Debe sospecharse cuando las células en el LCR disminuyen y, en cambio, las proteínas se elevan.
- Bloqueo en la circulación del LCR. Se presenta y es persistente, cuando se produce la hidrocefalia, la cual se da cuando el tratamiento se ha iniciado tardíamente (46). Su confirmación requiere de estudios neuro-radiológicos.
- Lesión de los pares craneales. Se puede manifestar por oftalmoplejía, ceguera, sordera, paresia o parálisis facial y de extremidades.
- Úlcera de "stress". Con incidencia aproximada del 5%, tiene su principal manifestación en el sangrado del tubo digestivo y la presencia de éste confirma el diagnóstico.
- Descerebración. Con cuadro clínico característico de inconciencia, rigidez y opistótonos, se observa entre el 5 y el 10% de los casos.

En el segundo caso, el de las complicaciones no neurológicas, se mencionarán únicamente: desequilibrio hidroelectrolítico, desequilibrio ácido-base, choque, coagulación intravascular y artritis (12,46,68).

II. TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA INFANTIL.

3.1. Penicilinas.

3.1.1. Estructura química y clasificación.

Penicilina es el nombre aplicado a un grupo de sustancias antimicrobianas producidas por varias especies de hongos pertenecientes al género Penicillium, aunque en la actualidad y después de varios cambios químicos en la molécula, se han producido gran número de congéneres naturales, semisintéticos y sintéticos (33,50).

En los primeros años de su producción, la penicilina se obtenía de la cepa original de Fleming. A causa de la Segunda Guerra Mundial se necesitó fabricar antibióticos en gran escala, por lo que empezó la búsqueda de otras especies de Penicillium que produjeran penicilinas. En la actualidad las hay de muchas especies diferentes (33).

Las distintas sustancias del grupo de la penicilina poseen un núcleo químico común (ver figura 3.1), es el anillo tiazolidínico (A) unido a un anillo beta-lactámico (B), al cual está unida una cadena lateral (R). Este núcleo es la base estructural principal de su actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta porción de la molécula le hace perder toda eficacia antimicrobiana (33,50).

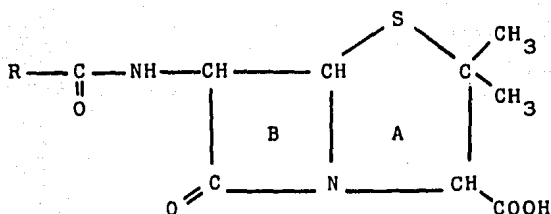


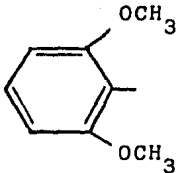
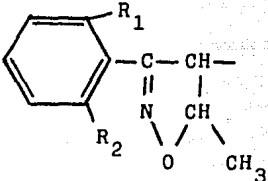
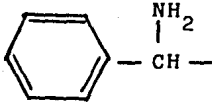
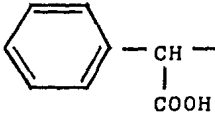
Fig. 3.1. Estructura química de las penicilinas.

3.1.2. Obtención.

Cuando se empezó a preparar la penicilina en gran escala, aparecieron diversos tipos que pudieron separarse teniendo en cuenta su grado de solubilidad en diversos disolventes. Los cinco tipos de penicilinas naturales difieren en su cadena lateral R y son las penicilinas G, X, F, dehidro F y K. Estos tipos no difieren farmacológicamente sino cuantitativamente. En la actualidad la que más se usa es la penicilina G o benzilpenicilina, que se prepara en forma cristalina y sirve de estándar para la valoración biológica (50,98).

En vista de que la penicilina G o bencilpenicilina es susceptible a la inactivación por las penicilinasas (beta-lactamasas), enzimas bacterianas que rompen el anillo beta-lactámico y forman el ácido peniciloico, que es inactivo, fue urgente estudiar nuevas penicilinas y surgieron las semisintéticas. Estas se obtienen incorporando precursores específicos a los cultivos del moho, por modificación de la molécula de las penicilinas naturales o por síntesis a partir del ácido 6-aminopenicilánico (33).

La adición de ácido fenilacético a los medios de culti-

Cadena Lateral R	Nombre genérico
 	Meticilina Oxacilina $R_1 = R_2 = H$ Cloxacilina $R_1 = Cl \quad R_2 = H$ Dicloxacilina $R_1 = R_2 = Cl$ Floxacilina $R_1 = Cl \quad R_2 = F$
	Ampicilina
	Carbenicilina

vo comerciales, lleva a un gran rendimiento de la penicilina G natural; si se añade a dicho medio ácido alilmercaptoacético, se obtiene la penicilina O que tiene la ventaja de ser menos alergénica que la penicilina G. Si se usa como precursor la hidroxietilfenoxiacetamida se obtiene la penicilina V o Fenacilin, que es insoluble en medio ácido y soluble en medio alcalino, por lo que no es destruida en el estómago y se absorbe en el duodeno, siendo activa por vía bucal (33,50,98).

Otras penicilinas semisintéticas son la penicilina G procaína y la penicilina G benzatina que son sales insolubles de benzilpenicilina suspendidas en vehículos apropiados y utilizadas por vía intramuscular; actúan en forma lenta y prolongada (50).

La ampicilina es un compuesto semisintético derivado del ácido 6-aminopenicilánico, que tiene la ventaja de que es de amplio espectro, pero puede ser desintegrada por algunas penicilinasas por lo que se debe administrar con cautela (33, 98).

3.1.3. Mecanismo de acción.

Los antibióticos del grupo de las penicilinas actúan inhibiendo la síntesis de componentes de la pared celular bacteriana (21,33,50,98). Esta está formada por peptidoglicano que es un polímero muy complejo de polipéptido y polisacárido alternado con moléculas de dos aminoazúcares (N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico).

La síntesis de la pared celular se lleva a cabo en tres etapas. La primera, que ocurre en el citoplasma, es la síntesis

sis de uridindifosfato (UDP)-N-acetilglucosamina y UDP-N-acetil-muramil-pentapéptido. La segunda fase ocurre en los fosfolípidos de la membrana celular, donde se unen la acetilglucosamina y el pentapéptido con otros precursores. Finalmente, fuera de la membrana celular, ocurre una reacción de transpeptidación en la cual se elimina el último aminoácido del pentapéptido (D-ala). Así pasa a ser un tetrapéptido en la membrana celular (98). Es en esta reacción de transpeptidación donde actúan las penicilinas y las cefalosporinas.

Aunque la pared celular de los microorganismos Gram negativos es más compleja que la de los Gram positivos, la estructura del peptidoglicano es similar (33). Cabe notar, además, que los estereomodelos revelan que la conformación de la penicilina es muy similar a la de D-alanil-D-alanina que es parte del UDP.

Una vez que la bacteria queda sin la protección rígida de su pared celular, la presión osmótica intracelular aumenta hasta provocar la lisis y la muerte consecuente (33,50,98).

3.1.4. Penetración al SNC.

La entrada de un antibiótico al LCR es, en general, inversamente proporcional a la cantidad de proteínas de enlace, pero la barrera hematoencefálica no es muy eficaz cuando hay una inflamación de las meninges (63).

En el estado normal de las meninges, la penicilina no entra fácilmente en el LCR. Cuando se inoculan dosis masivas de antibiótico por vía intravenosa (hasta 25 millones de Unidades/24 horas), sólo pasan al LCR 0.5 U/ml de sangre, aun-

que el plasma contenga 50 U/ml. Pero si las meninges están inflamadas, como sucede en la meningitis bacteriana, la penicilina penetra fácilmente en el LCR y, aunque los niveles alcanzados son muy variables (dependen del grado de inflamación), la terapéutica es eficaz (33); se recomienda la administración intratecal para conseguir efectos terapéuticos favorables (10,108).

La presencia de fiebre favorece la penetración de la penicilina a través de la barrera hematoencefálica. Esto tal vez se deba a la vasodilatación y el aumento del gasto sanguíneo cerebral (33).

Los niveles de las penicilinas en el LCR se incrementan enormemente cuando se administra Probenecid. Este actúa reduciendo la excreción renal e inhibiendo el transporte activo a través de los plexos coroideos (98). En la meningitis experimental, los valores de penetración observados fueron en porcentaje (LCR / suero X 100): penicilina G, 3; ampicilina, 14.

Es importante, por diversas razones, definir la relación entre la concentración de las penicilinas en el LCR y su actividad bactericida en el tratamiento de la meningitis bacteriana, porque 1) la enfermedad tiene un alto grado de morbilidad y mortalidad si no se trata a tiempo; 2) la penetración del antibiótico al sitio de la infección es limitado; 3) los mecanismos de defensa no son muy eficaces en el espacio subaracnoideo, por lo tanto, la cura de la enfermedad depende más bien de la actividad bacteriostática y bactericida del

antibiótico (108).

3.2. Cefalosporinas.

3.2.1. Estructura química y clasificación.

Las cefalosporinas, antibióticos semejantes a las penicilinas pero mucho menos potentes, fueron aislados en 1952 a partir de un hongo del género Cephalosporium. De este hongo se aislaron tres antibióticos: 1) Cefalosporina P, activa sólo contra microorganismos Gram positivos; 2) Cefalosporina N, de amplio espectro y; 3) Cefalosporina C, menos potente que la N pero con el mismo campo de eficacia antimicrobiana (21, 33,98).

Al aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, que es el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con actividad antibacteriana mucho mejor que la de la sustancia original (21,33).

El núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico está compuesto por un anillo beta-lactámico (A), unido al anillo dihidro-tiazínico (B), (ver figura 3.2). La cadena adicional R_2 permite un mayor grado de actividad. La estructura nuclear básica tiende a ser más activa contra los microorganismos Gram negativos que contra los Gram positivos. La introducción de un ión piridinio en la cadena R_2 (como en cefaloridina), aumenta la actividad contra los microorganismos Gram positivos pero puede incrementarse la nefrotoxicidad. El ión cetoxi en la cadena R_2 tiene la desventaja de ser susceptible a las en

zimas deacetilantes que se encuentra en el hígado y otros órganos (98).

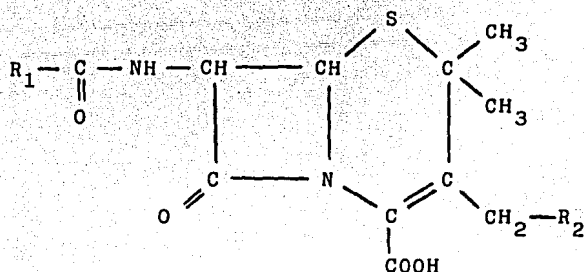


Figura 3.2. Estructura química de las cefalosporinas.

Mientras que la cadena R_2 tiene un efecto importante en las propiedades farmacocinéticas, la sustitución en la cadena R_1 tiene un efecto en la actividad antibacteriana (98).

Las cefalosporinas de reciente introducción parecen ser resistentes a las beta-lactamasas dependiendo de los sustituyentes en la cadena R_1 , ya que impiden la llegada de la enzima al anillo beta-lactámico por impedimento estérico (98).

3.2.2. Obtención.

Las cefalosporinas naturales se obtienen a partir del hongo Cephalosporium acremonium, pero estos antibióticos no son muy eficaces por lo que se hizo necesaria la obtención de las cefalosporinas semisintéticas (33).

La cefalosporina C contiene una cadena lateral del ácido D-alfaaminoadípico (33,98). La cefalotina es un derivado semisintético de la cefalosporina C. Otros congéneres semisintéticos son: ceftizoxime, cefatoxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, cefoperazone, moxalactam, aztreonam, etc.

Estos antibióticos pertenecientes a la tercera generación de cefalosporinas poseen ciertas ventajas: son resistentes a la inactivación por beta-lactamasa; poseen un mayor espectro antimicrobiano; su tiempo de vida media es prolongado; no producen reacciones alérgicas en la mayoría de los pacientes que son alérgicos a la penicilina (aunque las cefalosporinas pueden, por sí mismas, producir reacciones alérgicas); penetran bien al LCR; poseen poca nefrotoxicidad y ototoxicidad; se absorben oralmente; siendo así uno de los nuevos tratamientos en la terapia de la meningitis bacteriana (4,9,11,14,18,22,23,24,25,27,30,31,33,39,41,53,54,64,71,74,79,83,85,86,90,93,96,98,100,102,106,108,117,121).

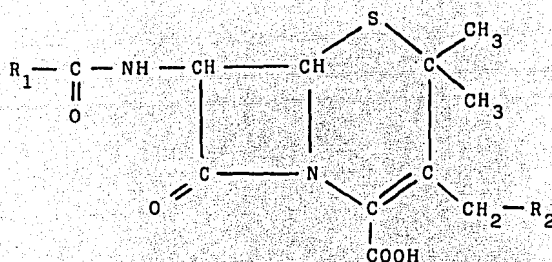
3.2.3. Mecanismo de acción.

Las cefalosporinas inhiben la síntesis de pared celular de manera muy similar a como lo hacen las penicilinas (33,98), es decir, inhiben la reacción de transpeptidación.

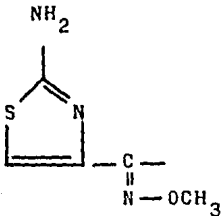
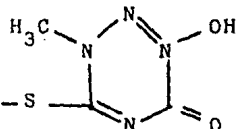
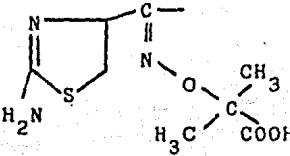
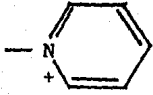
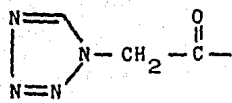
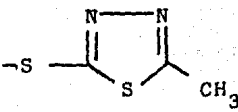
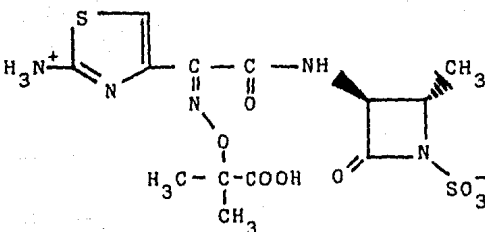
El espectro antibacteriano de las cefalosporinas es una "combinación" del de penicilina más ampicilina, pero con la desventaja de que algunas cefalosporinas poseen una baja actividad contra estreptococos fecales (98).

Las cefalosporinas son resistentes a las penicilinasas pero son sumamente sensibles a las cefalosporinasas, otra beta-lactamasa, aunque las cefalosporinas de la segunda y tercera generación son resistentes a ella por impedimento estérico (11,33,34,54,98).

Tabla 3.2. Clasificación de las cefalosporinas.



Nombre genérico	R ₁	R ₂
Cefalosporina C		
Cefamandol		
Cefuroxime		
Cefoxitina		
Cefalotina		

Nombre genérico	R_1	R_2
Ceftriaxone		
Ceftazidime		
Cefazolina		
Aztreonam		

3.2.4. Penetración al SNC.

Aunque las cefalosporinas de la primera generación casi no penetran al LCR, las de la tercera generación lo hacen muy bien, aumentando esta probabilidad cuando las meninges están inflamadas ya que así la barrera hematoencefálica no actúa al 100% de su capacidad, lo cual sucede en la meningitis. Es por esto que las cefalosporinas se escogen como tratamiento para esta enfermedad (33,98).

Las cefalosporinas no eran consideradas drogas de primera elección en el tratamiento de la meningitis bacteriana porque su penetración al LCR era baja. Los niveles del fármaco en éste eran bajos, en comparación con la concentración requerida para la actividad antimicrobiana contra los agentes etiológicos (4).

El grado de penetración del cefotaxime y otras cefalosporinas de la tercera generación está entre 10 y 30%, mayor que el de las otras cefalosporinas (4,24,36,64), alcanzando así concentraciones suficientes para tener una buena actividad antimicrobiana.

El porcentaje de penetración del ceftazidime y ceftriaxone al LCR está entre 8 y 15% (85,104). Estas concentraciones son mucho mayores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) para la mayoría de los microorganismos que causan la meningitis bacteriana, actuando así con mayor eficacia.

Los estudios hechos por Decazes y cols. (22) indican que, cuando la concentración del fármaco es constante en el suero, la concentración del ceftriaxone en el LCR se incrementa

ta gradualmente. Esta tendencia parece ocurrir sólo con el ceftriaxone ya que no se ha observado con otras cefalosporinas. La explicación para esta característica no está clara. Las proteínas de alto enlace pueden ser la causa de que el fármaco se mantenga mucho tiempo en el suero y éstas mismas pueden ser la causa de retener el fármaco en el LCR. Además, el incremento progresivo de las proteínas en el LCR durante el tratamiento podría ser la causa de que se acumulara el complejo fármaco-proteína.

3.3. Aminoglucósidos.

3.3.1. Estructura química y clasificación.

Como indica el nombre de este grupo, todos los fármacos contienen aminoazúcares en enlace glucosídico (21,33,62). Como son policationes, su polaridad explica las propiedades farmacocinéticas que poseen. Por ejemplo, ninguno se absorbe bien si se administra por vía bucal, no penetran fácilmente al LCR, se eliminan fácilmente por vía renal. La toxicidad intensa es una limitante importante en la utilización de estos fármacos; lo más notable es la ototoxicidad, que puede afectar las funciones cocleares; la nefrotoxicidad es otro problema.

Entre los aminoglucósidos se mencionarán los siguientes:

Estreptomicina, es una base orgánica de gran polaridad con muchos grupos hidrofílicos y funcionales, el compuesto está formado por: estreptidina, estreptosa y N-metil-L-glucosamina (33).

Gentamicina, está formada, también, por tres componentes: gentamicina C_1 , C_2 y C_{1A} , estrechamente relacionados entre sí.

Kanamicina, es una sustancia polibásica hidrosoluble, que contiene dos aminoazúcares enlazados en forma glucosídica con 2-desoxiestreptomicina.

Neomicina, es una sustancia polibásica, hidrosoluble y termoestable; el complejo consta de tres compuestos (las neomicinas A, B y C); la neomicina A es la neamina y las B y C son isómeros conteniendo cada una neamina y neobisina.

3.3.2. Obtención.

Debido a que la penicilina no era muy eficaz contra los microorganismos Gram negativos, empezó la búsqueda de otros fármacos eficaces contra dichos microorganismos. Así nació la estreptomicina, antibiótico procedente del hongo Streptomyces griseus (33,62).

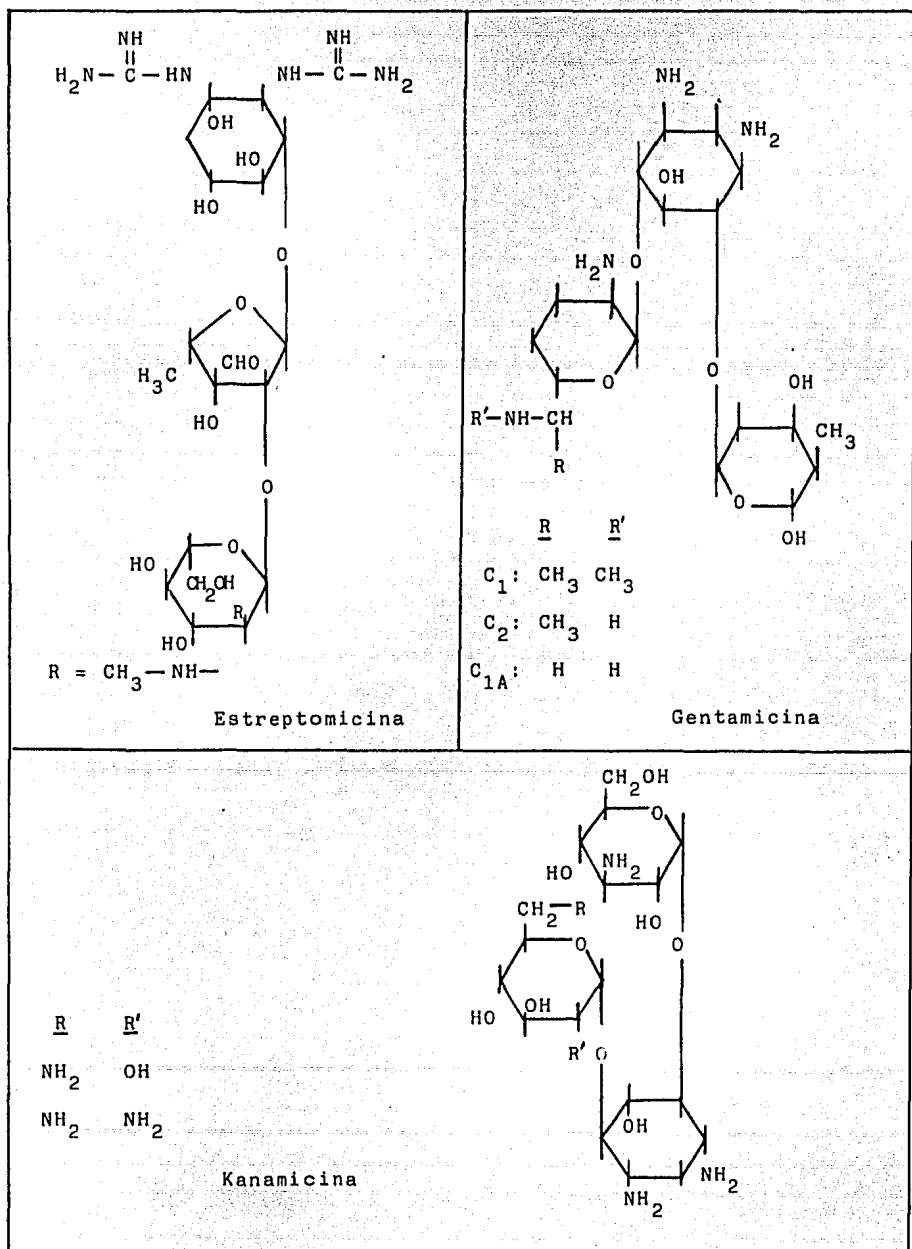
La gentamicina es un antibiótico de amplio espectro obtenido del actinomiceto Micromonospora purpurea (33,62). La tobramicina se obtiene a partir de Streptomyces tenebrarius. La kanamicina la produce Streptomyces kanamycetus y la neomicina se aísla a partir de Streptomyces fradiae.

Aunque estos antibióticos son producidos por microorganismos, en la actualidad se elaboran en forma sintética (33).

3.3.3. Mecanismo de acción.

Los aminoglucósidos actúan inhibiendo la síntesis de proteínas tanto in vitro como in vivo (21,33,62).

Tabla 3.3. Estructura química de algunos aminoglucósidos (33).



La acción bactericida de la estreptomycinina o de la kanamicina disminuye o se pierde cuando hay inhibidores de la síntesis de proteínas tales como el cloramfenicol, eritromicina y tetraciclina, pero se estimula con la presencia de puromicina (62).

En la biosíntesis de proteínas, las subunidades ribosomales (30s y 70s) interactúan entre sí. El efecto de los inhibidores de la síntesis de proteínas es actuar directamente en la subunidad 30s del ribosoma, quebrantando la fidelidad de la traducción del código genético (33,48,62).

El resultado principal de la acción de los aminoglucósidos parece ser evitar la polimerización de aminoácidos después de formado el complejo inicial (33).

El lugar de acción de la estreptomycinina y los otros aminoglucósidos es la subunidad 30s, como se dijo antes, y mutaciones en el código genético para una proteína específica de esta subunidad (P-10) controlan la fijación del antibiótico al ribosoma y la sensibilidad del microorganismo a la droga (33). Aunque originalmente se creyó que la lectura equivocada explicaba la acción mortal de los aminoglucósidos sobre las bacterias, no parece ser cierto; el hecho de que los aminoglucósidos sean bactericidas todavía no está explicado.

Así, cuando se fija el antibiótico al ribosoma, provoca una lectura errónea del código genético por una alteración de la conformación del ribosoma, que provoca el que los aminoacil-ARN_t estén menos unidos a los codones del ARN_m. Las células mutantes resistentes o dependientes de la estreptomycinina

cina poseen subunidades ribosómicas 30s genéticamente alteradas (33,48,62). Sin embargo, la lectura errónea del código genético puede explicar el fenómeno de dependencia bacteriana de estreptomycin, cuando ésta inhibe la formación de una proteína pero sintetiza otra que la bacteria puede utilizar y es así como el microorganismo no podría crecer sin el aminoglucósido.

3.3.4. Penetración al SNC.

Cuando se inyectan los aminoglucósidos en enfermos cuyas meninges se encuentran normales, no se detecta el antibiótico en el LCR o sólo en cantidades mínimas, aún si es administrado por vía intravenosa; sin embargo, en casos de meningitis, el medicamento se difunde con mayor facilidad a través de la barrera hematoencefálica, pero no siempre llega a niveles terapéuticos (33). Si se realiza una introducción intrameningea se logran concentraciones eficaces en el LCR.

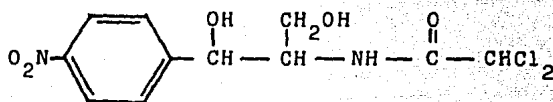
En la actualidad es raro el uso de estreptomycin para el tratamiento de la meningitis bacteriana debida a bacilos Gram negativos como H. influenzae, K. pneumoniae y P. aeruginosa, pues se dispone de otros fármacos altamente eficaces y que no requieren administración intrarraquídea (33).

En el adulto, las cantidades de kanamicina que llegan al LCR son muy pequeñas. En los niños normales, la inyección intramuscular de kanamicina produce, después de 3 horas, niveles del fármaco en el LCR de 1/5 a 1/10 del contenido en la sangre, y las cantidades se duplican en caso de meningitis. Sin embargo, las concentraciones de kanamicina en el LCR de

recién nacidos con meningitis bacteriana que han recibido 7.5 mg/kg por vía intramuscular, sugirieron que este medicamento no es recomendable como terapia única (33).

3.4. Cloramfenicol.

El cloramfenicol tiene la siguiente fórmula estructural:



Químicamente, el cloramfenicol es singular por poseer un grupo aromático nitrobenzeno; se trata, pues, de un antibiótico nitrado y es a dicho grupo al que se debe su toxicidad. Además, posee una cadena lateral alifática derivada del propandiol que posee, a la vez, un grupo dicloroacetamido, y es a la que se atribuyen los efectos antimicrobianos (33,48,50).

El cloramfenicol es producido por Streptomyces venezuelae aunque también puede obtenerse por síntesis (21,33,50). Es un antibiótico bacteriostático que posee un espectro antibacteriano bastante amplio, siendo activo sobre bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas y espiroquetas. Tiene efecto profiláctico y terapéutico en infecciones producidas por rickettsias reprimiendo la proliferación de éstas, permitiendo así la inmunidad y cura.

El cloramfenicol inhibe la síntesis proteica en las bacterias y en sistemas de células. Actúa sobre las subunidades

70s de los ribosomas bloqueando la reacción de transferencia del peptidilo; es decir, actúa sobre la peptidil transferasa, inhibiéndola (33,48).

El abuso de este fármaco puede ser tóxico a nivel de la médula ósea y con frecuencia da lugar a trombocitopenia, leucopenia o anemia, o puede provocar una reacción irreversible mortal (33,48).

Se cree que las anormalidades hemáticas se deben a que en los reticulocitos inhibe la conversión de polisomas en ribosomas simples y disminuye el contenido de ATP (33). También se encuentra inhibida la síntesis de ARN y proteínas.

El cloramfenicol se distribuye bien en los líquidos corporales y alcanza rápidamente concentraciones terapéuticas en el LCR (33,50).

No debe utilizarse a menos que no haya ninguna otra posibilidad terapéutica (21). Para el caso de meningitis bacteriana, el tratamiento con cloramfenicol produce excelentes resultados cuando es causada por H. influenzae sensible al fármaco. Se recomienda en pacientes alérgicos a la ampicilina (21,33,50).

El succinato de cloramfenicol es lo que se administra a lactantes y niños mayores para el tratamiento de meningitis bacteriana debida a microorganismos Gram positivos, pero cuando se administra palmitato de cloramfenicol por vía oral, se demuestra que es más bioaprovechable que la administración intravenosa del succinato de cloramfenicol (99). Así, el pal-

mitato ofrece una ventaja terapéutica en pacientes que toleran la administración oral de medicamentos. Sin embargo, hay que hacer algunas observaciones, a saber: 1. Existe una gran variabilidad en la concentración sérica del cloramfenicol cuando se administra en forma de palmitato en neonatos, debida a la absorción variable. 2. Aunque el palmitato de cloramfenicol posee una biodisponibilidad igual o superior que la del succinato en lactantes y niños mayores, en neonatos el palmitato parece ser menos bioaprovechable.

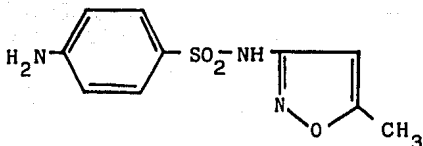
3.5. Trimetoprim / Sulfametoxazol.

Trimetoprim/sulfametoxazol es una combinación de dos agentes antibacterianos en una relación de 1:5 elegida para producir un pico de concentración sérica en una concentración de 1:20 (43).

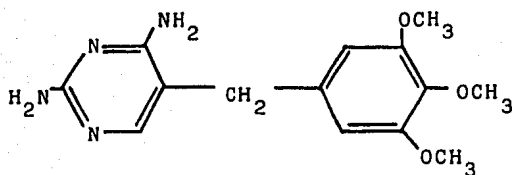
Esta combinación de fármacos produjo una gran eficacia en la terapéutica de infecciones severa, ya que las drogas actúan sobre etapas sucesivas en la vía de una reacción enzimática obligada de una bacteria (33).

El sulfametoxazol es insoluble en agua, pero su sal sódica es muy soluble. El grupo NH_2^- , cuyo nitrógeno se denomina N^4 , es indispensable y sólo puede ser reemplazado por radicales que se conviertan en un grupo amino en los tejidos (33).

Posee la siguiente estructura química:



El trimetoprim es un polvo cristalino de color amarillo pálido; con la siguiente fórmula estructural:



El espectro antibacteriano del trimetoprim es similar al del sulfametoxazol, aunque el primero suele ser más potente (33,43,49,57,66,89). Todas las cepas de N. meningitidis, S. pneumoniae y H. influenzae son sensibles a trimetoprim/sulfametoxazol. También lo son las especies de Klebsiella, Enterobacter, Proteus y Enterobacteriaceae en general. Se ha visto también, que algunas cepas que son resistentes a uno de los fármacos, son sensibles a la combinación.

Aunque la combinación trimetoprim/sulfametoxazol es de dos drogas bacteriostáticas, la mayoría de las bacterias Gram negativas mueren rápidamente (89).

La actividad antimicrobiana de la combinación del trime-

toprim y el sulfametoxazol resulta de sus interacciones sobre dos etapas de la vía enzimática para la síntesis del ácido tetrahidrofólico (21,33,48). La sulfamida inhibe la incorporación de ácido para-amino benzoico (PABA) en el ácido fólico, y el trimetoprim inhibe la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta última, es la forma de folato esencial para reacciones de transferencia de un carbono.

El trimetoprim es un inhibidor selectivo de la reductasa de dihidrofolato de organismos inferiores. Por lo tanto, el sinergismo entre el sulfametoxazol y el trimetoprim es previsible teniendo en cuenta sus mecanismos de acción (33).

En ausencia de inflamación meníngea, se ha demostrado que las concentraciones de trimetoprim/sulfametoxazol en LCR exceden la concentración mínima bactericida (CMB) de muchas cepas patógenas de las meninges (66). Este grado de penetración al SNC por parte del trimetoprim/sulfametoxazol puede proporcionar una ventaja en el tratamiento de meningitis bacteriana causada por microorganismos susceptibles.

3.6. Resistencia de los microorganismos.

Cada antibiótico posee cierto campo de eficacia, cuyo principal factor determinante es el mecanismo de acción del medicamento. La producción de resistencia del microorganismo a esta acción no es un fenómeno general ni entre los microorganismos ni entre los medicamentos, y es mucho más complejo que la resistencia natural (33).

La adquisición de resistencia frente a un antibiótico

incluye un cambio genético estable y heredable de generación en generación. La mutación, transducción, transformación o conjugación pueden actuar en el microorganismo modificando su composición genética. Los primeros tres mecanismos participan en la adquisición de resistencia farmacológica en cocos Gram positivos, y los cuatro pueden intervenir en la aparición de resistencia por los bacilos Gram negativos (21, 33,50).

Independientemente de cual sea el mecanismo genético, las alteraciones básicas de sensibilidad o susceptibilidad guardan relación con lo siguiente: 1) elaboración de enzimas que inactivan los fármacos, como penicilinasas, cefalosporinas y enzimas adenilantes, fosforilantes, metilantes y acetilantes; 2) modificaciones de la permeabilidad de la célula bacteriana al fármaco; 3) mayor concentración de un antagonista endógeno de la acción farmacológica o 4) modificación de la cantidad del receptor del fármaco o de los caracteres de conjugación del compuesto para su blanco (21,33,50).

3.6.1. Mutación.

Se trata de un cambio genético producido espontáneamente en una población heterogénea; así, se acepta que la resistencia del estafilococo a la penicilina se debe a la aparición espontánea de microorganismos resistentes que se ven favorecidos por la selección, ya que se destruyen los sensibles desarrollándose sólo la cepa resistente. Este cambio, que es aleatorio y se mantiene en toda la descendencia de las bac-

Así, las mutaciones pueden ser aleatorias o inducidas. Ejemplo de las primeras se da cuando se encuentran cepas aisladas mucho antes de que tuvieran contacto con el antibiótico y sin embargo son muy resistentes a éste. Las mutaciones inducidas se pueden dar cuando se lleva a una cepa a ser resistente frente a un fármaco, es decir, se provoca la resistencia en el laboratorio por el contacto del fármaco con el microorganismo (21,33,50).

La adquisición de resistencia frente a los antimicrobianos por mutación, sigue distintos cuadros cronológicos. Con algunos agentes, los microorganismos se tornan resistentes a concentraciones crecientes del fármaco de manera gradual o en escalera. Parecen necesitarse muchas mutaciones, cada una de las cuales confiere grados adicionales de resistencia. En otros casos, la resistencia a altas concentraciones del fármaco se adquiere como fenómeno mutacional único (33,50).

Cuando hay mutación, hay cambios de una base por otra:

- 1) Transducción, si el cambio es de una base púrica por otra púrica o pirimídica por pirimídica (ejemplo A por G; C por T).
- 2) Transversión es cuando hay intercambio de púrica por pirimídica o visceversa.
- 3) Eliminación de una o más bases.
- 4) Adición de una o más bases y
- 5) Inversión, cuando dos bases cambian de lugar (21).

3.6.2. Transducción.

La transducción es el paso del material genético de una célula a otra, transmitida a través de bacteriófagos. Algu-

nas cepas de bacteriófagos producen una transducción generalizada, en la cual puede ser transferido cualquier gen bacteriano, en tanto que los otros median transducciones especializadas, en las cuales una determinada cepa de fago puede transferir únicamente ciertos genes. De esta manera se puede adquirir resistencia de un microorganismo no susceptible a uno susceptible (21,33).

3.6.3. Transformación.

Se produce cuando hay paso de material nucleico de células muertas o vivas a otras células, transformándolas. Para que ocurra este fenómeno, la fracción de ADN debe tener un peso molecular entre 5×10^6 y 1×10^7 y debe ser de doble cadena; las células deben ser competentes, es decir, que la célula receptora posea sitios de unión del ADN donador en su pared celular.

Una vez que penetra el fragmento de ADN donador, es atacado por las exonucleasas que lo convierten en ADN de una sola cadena y así busca su sitio homólogo en el ADN de la célula receptora y la transforma. Por ejemplo, un microorganismo penicilina-susceptible se transforma en penicilina-resistente (21).

3.6.4. Conjugación.

En la conjugación hay paso de material genético de una célula donadora a otra receptora por medio de un puente de unión llamado pili F. Las células donadoras deben tener ADN

circular y un segmento extracromosomal de material nucleico llamado Factor R (plásmido), que posee la información para la resistencia. El FTR o factor de transferencia es también un segmento de ADN y puede existir en combinación con el factor R y regular la transferencia del plásmido durante la conjugación (21,33).

El factor R puede contener información para la resistencia a muchos fármacos, y estos datos pueden adquirirse por una bacteria susceptible como un acontecimiento único (33). Esta forma de adquisición de resistencia a los fármacos tiene gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En muchos países está aumentando el número de infecciones causadas por microorganismos resistentes. En algunos casos, la resistencia es múltiple y es por ello que se han tenido que investigar nuevos fármacos; aunque esto sólo suele resolver el problema temporalmente (33).

El tratamiento mixto con dos o más agentes antimicrobianos puede retardar la producción de resistencia bacteriana pues los microorganismos resistentes a un medicamento pueden morir por efecto del otro. Así pues, si una cepa de microorganismos puede adquirir resistencia por mutaciones independientes a cualquiera de los dos antibióticos, con frecuencia de una vez en cada 10^5 divisiones celulares, las bacterias mutantes con resistencia simultánea a los dos fármacos se calcula surgirán sólo una vez cada 10^{10} divisiones (33).

Al extenderse el uso de la penicilina G, el problema de la resistencia bacteriana ha adquirido creciente importancia

clínica. Algunos microorganismos no han adquirido resistencia en grado significativo, aunque las infecciones causadas por ellos se hayan tratado con este antibiótico por más de 30 años; en cambio, los estafilococos aumentaron rápidamente su resistencia a este antibiótico, a tal grado que en la actualidad casi todos son resistentes a la penicilina G (33).

Durante mucho tiempo S. pneumoniae, S. agalactiae y N. meningitidis se consideraron microorganismos susceptibles a las penicilinas. Sin embargo, desde 1965 se han aislado cepas de estos microorganismos con un alto grado de resistencia a las penicilinas (7,12,13,25,68,76,114). La resistencia en las penicilinas se asoció, con frecuencia, con la resistencia a otros antibióticos, presentando problemas para los médicos.

En un estudio realizado en España (13), se encontró que el 8.7% de las cepas de S. pneumoniae fueron resistentes a la penicilina. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) fueron bajas en todas las cepas. Este porcentaje es difícil de comparar con los resultados de otras áreas geográficas. Casal (13) demostró que, en la mayoría de los países europeos, las cepas de S. pneumoniae resistentes a la penicilina variaron de 0.1% en Inglaterra a 3.5% en Polonia; sin embargo, se encontraron porcentajes elevados en Sur Africa (8.4%) y Nueva Guinea (22%). De igual manera, la resistencia al cloramfenicol es más elevada en España que en otros países y esto se puede explicar por el uso excesivo de este antibiótico en ese país.

El uso de cefalosporinas en la terapia para la meningitis bacteriana tuvo mucha controversia, a pesar de tener 20 años de estarse utilizando. El cefalotin sódico, una cefalosporina de la primera generación, se reportó inicialmente como efectivo en la terapia frente a la meningitis estafilocócica y neumocócica; sin embargo, estudios posteriores verificaron casos de meningitis causadas por microorganismos susceptibles durante la terapia con cefalotin. De manera similar, el cefamandol sódico, de la segunda generación de cefalosporinas, se usaba como terapia para cepas de H. influenzae tipo b muy susceptibles que causaban meningitis (67), hasta que se aislaron cepas resistentes.

En Japón (54) se usan muchos antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de muchas infecciones bacterianas. Recientemente, sin embargo, la eficacia y efectividad en el uso de estos antibióticos se está viendo limitada. Este límite se debe, en parte, a la producción de beta-lactamasa por las bacterias.

Se ha observado un gran incremento en el aislamiento de cepas de H. influenzae productoras de beta-lactamasa y, por lo tanto, resistentes a ampicilina (24,70,86,101,112). En años recientes, en Estados Unidos este aumento es mucho mayor (aproximadamente el 20%) (23,60,108). En Dallas, Tex., aumentó del 5% en 1976 al 28% en 1980. Estos cambios en la susceptibilidad de los microorganismos que con mayor frecuencia causan meningitis en niños, hizo que se modificara la terapia inicial de esta enfermedad.

Por otro lado, se han aislado muchas cepas de bacilos Gram negativos resistentes a la ampicilina, incluyendo E. coli, en niños con meningitis (43) y la actividad del cloramfenicol es bacteriostática para estos microorganismos entéricos. Además, aproximadamente el 20% de cepas de S. agalactiae son resistentes a la ampicilina en Estados Unidos (24).

3.7. Tratamiento convencional.

Con respecto al desenlace de la enfermedad, el tratamiento convencional para la meningitis bacteriana es eficaz si sigue al diagnóstico precoz (68). La elección del antibiótico está condicionada por la edad del paciente, por el espectro de sensibilidad de los agentes etiológicos posibles o identificados y por la farmacocinética de los medicamentos y sus interacciones con el huésped.

Una base que ha tenido gran aceptación para predecir la acción antimicrobiana de las combinaciones de antibióticos es la propuesta por Jawetz y cols. (33), según la cual la mezcla de dos medicamentos bactericidas (penicilina y estreptomycin) suele producir un efecto supraaditivo, pero no un efecto antagónico. Por otro lado, la adición de un compuesto bacteriostático (cloramfenicol) con uno bactericida (penicilina) tiende a disminuir la actividad en vez de producir un efecto aditivo o supraaditivo. Las combinaciones de dos agentes bacteriostáticos no son nunca inhibitorias.

Aunque estos principios son aplicables in vitro y en infecciones experimentales, hay excepciones en algunas situa-

ciones clínicas. Otro criterio para la elección de agentes antibacterianos está en el tratamiento mixto. La combinación de sulfametoxazol y trimetoprim es una elección lógica de esta índole, pues los dos agentes inhiben etapas sucesivas en una sola vía vital de biosíntesis (33).

Los estudios han indicado (33) que usando un fármaco que inhiba la síntesis de proteínas y otro que inhiba la síntesis de pared celular, se produce anulación de los efectos antibacterianos del segundo. Por otra parte, la combinación de un inhibidor de síntesis de pared celular con otro compuesto que actúe de la misma manera, o con otro que modifique las membranas celulares, no origina pérdida de la actividad de cualquiera de los agentes.

La administración simultánea de dos o más agentes antibacterianos tiene cuatro fines: 1) tratamiento de infecciones bacterianas mixtas; 2) retardo en la aparición de resistencia bacteriana; 3) intensificación de la actividad terapéutica; 4) tratamiento de procesos infecciosos graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada (33).

En meningitis bacteriana los antibióticos deben administrarse por vía parenteral, de preferencia la endovenosa y a dosis máximas desde el inicio (12).

3.7.1. Meningitis neonatal.

Cuando se sospecha meningitis en el neonato pero no se identifica el agente etiológico, se recomienda una asociación de antibióticos que ofrezca la mayor protección en con-

tra de los microorganismos responsables, por ejemplo, la ampicilina y un aminoglucósido (6,12,40,59,68,76,114). También puede utilizarse un producto eficaz contra bacilos entéricos, o combinado con otro antibiótico eficaz contra los piógenos observados con menor frecuencia. Esta terapéutica inicial se modifica según los resultados de las pruebas de sensibilidad específica in vitro. Una combinación utilizada es la de penicilina más un aminoglucósido. Si se sospecha estreptococos, se utiliza penicilina G o ampicilina, pero si aparecen estafilococos resistentes, se escoge la meticilina o un equivalente.

La elección de un aminoglucósido como antibiótico principal (kanamicina, gentamicina), se basa en el conocimiento previo del patrón de sensibilidad predominante de E. coli y los otros microorganismos entéricos en el ambiente neonatal. Por desgracia, como se dijo antes, estos fármacos no penetran bien al SNC, y algunos prefieren la adición de una terapéutica intratecal. Nelson y otros autores (33,40,59,68,92) utilizan un tratamiento intratecal con polimixina, kanamicina o gentamicina teniendo el diagnóstico de meningitis bacteriana. Otros prefieren utilizar este camino solamente si no obtienen curación bacteriológica en los primeros días del tratamiento. Y otros, temiendo los riesgos de la terapéutica intratecal, no utilizan esta vía (92).

Las dosis se pueden ver en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Terapéutica de antibióticos en la meningitis bacteriana (7).

Agente etiológico	Antibiótico	Dosis diaria total	Frecuencia
Desconocido Primera semana de vida	Ampicilina o Gentamicina	100 mg/kg de peso 5 mg/kg de peso	Cada 12 h IV Cada 12 h IM
Desconocido Antes de 2 meses	Ampicilina y Kanamicina o Gentamicina	200 mg/kg de peso IV 15 mg/kg IM ó IV + 1 mg intratecal 5mg/kg IV	Cada 4 h Cada 12 h Cada 4 h
Desconocido Después de 2 meses	Cloramfenicol y Penicilina G	200 mg/kg IV 200,000 U/kg	Cada 4 h Cada 4 h
<u>N. meningitidis</u>	Penicilina G	200,000 U/kg	Cada 4 h
<u>H. influenzae</u>	Cloramfenicol o Ampicilina	100 mg/kg IV u oral 200-400 mg/kg IV	Cada 6 h Cada 4 h
<u>S. pneumoniae</u>	Penicilina G	200,000 U/kg	Cada 4 h
<u>S. agalactiae</u>	Ampicilina	200 mg/kg IV	Cada 4 h
<u>E. coli</u>	Kanamicina	15 mg/kg IV ó IM	Cada 6 h
<u>Pseudomonas</u>	Gentamicina o Carbenicilina y Gentamicina	5 mg/kg IV 450 mg/kg IV 5 mg/kg IV	Cada 4 h Cada 4 h Cada 4 h
<u>Staphylococcus</u>	Meticilina o Nafcilina	100-200 mg/kg 100 mg/kg IV	Cada 4 h Cada 4 h
<u>Proteus</u>	Ampicilina y Kanamicina o Gentamicina	200 mg/kg IV 5 mg/kg IM ó IV 5 mg/kg IV	Cada 4 h Cada 6 h Cada 4 h

3.7.2 Meningitis en lactantes y niños.

La terapéutica en los lactantes y niños mayores se ha simplificado ya que se orienta contra S. pneumoniae y H. influenzae, utilizándose ampicilina en ambos casos, las concentraciones necesarias para inhibir H. influenzae y S. pneumoniae son de aproximadamente 3 µg/ml. Con una dosis de 150 - 200 mg/kg de peso se obtienen niveles de aproximadamente entre 5 y 20 µg/ml (7,12,21,33,68,76,114).

Recientemente se han identificado cepas de H. influenzae que requieren niveles de ampicilina más elevados que los que se alcanzaban con la pauta anterior (7,12,33,68,76,114). Este hallazgo ha conducido a las recomendaciones de que deben ser reemplazadas por el cloramfenicol a una dosis de 100 mg/kg/día.

Generalmente el LCR se esteriliza después de 48 a 72 horas de haberse iniciado el tratamiento. Las sulfamidas no se pueden usar cuando se sospecha de meningitis por N. meningitidis ya que éstas son resistentes a ese fármaco (7,12,21,68,76).

3.7.3. Meningitis en adultos.

En adultos, la terapéutica se dirige hacia S. pneumoniae empleando penicilinas o ampicilinas; sin embargo, cuando desde el punto de vista epidemiológico se sospecha un determinado agente etiológico, se deberá usar el antibiótico de elección. Por ejemplo, en fracturas abiertas de cráneo, se usará oxacilina pensando en la posibilidad de Staphylococcus, o am-

picilina en caso de otitis media supurada (12).

No todos los casos de respuesta bacteriológica se acompañan de una mejoría clínica rápida. En efecto, frecuentemente se observa una mejoría lenta y continua en la meningitis causada por H. influenzae. Es fácil la impaciencia durante este período, pero si la curación bacteriológica es manifiesta y no se detectan complicaciones, se debe mantener la terapia (68). Mientras el paciente muestre una mejoría constante, aunque ligera, no debe cambiarse el tratamiento.

Surgen problemas de tratamiento cuando la pleocitosis y el contenido normal de glucosa en el LCR hacen difícil determinar si el diagnóstico precoz es de meningitis viral o de meningitis bacteriana. Además, los antibióticos pueden causar reacciones anafilácticas, fiebre medicamentosa o hacer difícil la valoración de la respuesta terapéutica (7). Puede, por lo tanto, ser aconsejable, si el estado del paciente lo permite, suspender los antibióticos y examinar el LCR al cabo de 8 - 12 horas, o antes si su estado se deteriora. Si la glucosa del LCR permanece normal y no se desarrollan microorganismos en el cultivo, lo mejor es continuar sin antibióticos, en el supuesto caso de que la infección no sea bacteriana. De todos modos, si el estado del paciente es grave, especialmente si ha recibido ya antibióticos que pueden impedir el desarrollo de microorganismos en el cultivo, debe suponerse que existe una infección bacteriana y se debe iniciar un nuevo tratamiento con ampicilina u otro antibiótico adecuado.

El tratamiento de sostén de la meningitis debe tener en cuenta las alteraciones fisiopatológicas previstas y la aparición de complicaciones. Los pacientes deben ser aislados al principio, pero con la curación bacteriológica, esta restricción puede ser limitada. La terapéutica líquida debe ajustarse de modo que el paciente reciba los requerimientos mínimos de mantenimiento, para reducir al mínimo el riesgo de edema cerebral (68,76).

Si aparece una secreción inadecuada de hormona antidiurética, puede ser necesaria una restricción importante de líquidos. El edema cerebral requiere uno de los diversos regímenes que reducen la presión intracraneana elevada, por lo que se ha recomendado la administración de urea o manitol; muchos neurólogos prefieren la utilización de este último durante la fase aguda, con restricción de agua, ya que normalmente la urea es ineficaz; la dexametasona también se recomienda (68,76).

El estado de choque y la coagulación intravascular, deben ser tratadas simultáneamente y, de acuerdo con el caso, se empleará plasma, dextrán e hidrocortisona a grandes dosis y en casos de signos de coagulación intravascular, terapia anticoagulante con heparina (76).

Los derrames subdurales deben evacuarse diariamente hasta que no se obtenga más líquido. Si éste persiste se debe intervenir quirúrgicamente (68).

3.8. Tratamiento de reciente introducción.

A pesar de la introducción de los antibióticos, la meningitis continúa provocando altos índices de morbilidad y mortalidad en los niños. Por esta razón, se han estado estudiando nuevos métodos para el tratamiento de la meningitis. Un paso en este estudio es el uso de los nuevos agentes beta-lactámicos de amplio espectro, los cuales penetran al LCR en mayor grado que las anteriores cefalosporinas. La principal razón para el entusiasmo, es la seguridad de las cefalosporinas y su marcada actividad contra los bacilos entéricos Gram negativos incluyendo cepas de E. coli resistentes a otros antibióticos (43,58,61,64).

Se podrían usar los aminoglucósidos para el tratamiento de la meningitis neonatal causada por microorganismos entéricos si se eliminan los problemas de toxicidad y poca penetración al LCR. Sin embargo, para algunas cefalosporinas, el incremento de la potencia contra bacterias Gram negativas se acompaña de una baja actividad contra Gram positivos tales como S. agalactiae y L. monocytogenes (10), ninguna de las nuevas cefalosporinas posee actividad adecuada contra cepas aisladas de Listeria; si ésta es común en una área geográfica determinada, el tratamiento a seguir debe ser una combinación de penicilina o ampicilina con una de las nuevas cefalosporinas de amplio espectro.

Un estudio realizado para observar la actividad de las nuevas cefalosporinas contra N. meningitidis (95) reveló que el ceftriaxone, ceftizoxime y cefatoxime mostraron una eleva

da actividad contra ese microorganismo cuando se utilizaron solos. Al realizar combinaciones no se presentó antagonismo excepto con la mezcla de moxalactam y ampicilina.

El porcentaje de cepas aisladas inhibidas por el sinergismo de la combinación varió, de 3% para ceftizoxime más ampicilina y cefoperazone más tobramicina, al 20% para moxalactam más penicilina y cefoperazone más ampicilina.

De este estudio se concluye que la actividad de las nuevas cefalosporinas contra N. meningitidis es muy buena y se pueden utilizar combinaciones para la terapia inicial de meningitis bacteriana (95).

Aunque la ampicilina y la penicilina no son tan efectivas como se quisiera, la primera y la segunda generación de cefalosporinas no son nada confiables, exceptuando el cefamandol y el cefuroxime que demostraron ser eficaces en el tratamiento de esta enfermedad tanto infantil como en adultos (11).

3.8.1. Aztreonam.

El aztreonam posee un espectro antimicrobiano único entre los antibióticos beta-lactámicos. El compuesto es parcialmente activo contra microorganismos Gram positivos y anaerobios, pero posee una actividad excepcional contra bacterias Gram negativas aerobias, incluyendo P. aeruginosa. Con excepción de S. pyogenes, el aztreonam muestra poca o nula actividad contra cocos Gram positivos. Todas las cepas de E. coli, Proteus sp., H. influenzae, K. pneumoniae y N. meningitidis

fueron susceptibles al aztreonam independientemente de su capacidad para producir beta-lactamasa (93,105,106,107).

Debido precisamente a su casi nula actividad contra microorganismos Gram positivos, se utiliza en combinación con ampicilina, cefamandol o clindamicina, así como con un aminoglucósido y con otros antibióticos antipseudomonas (106). Estas combinaciones son sinérgicas contra E. coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp., etc.

El aztreonam muestra antagonismo cuando se combina con el cefoxitin, esto puede deberse a que induce a los cromosomas a que sinteticen la beta-lactamasa (106).

En meningitis experimental, inducida en conejos, la dosis a seguir fue de 100 mg/kg de peso, inoculado por vía intracerebral durante 4 días (93). El nivel promedio del aztreonam en suero fue de 32 $\mu\text{g/ml}$, similar al obtenido en humanos después de 30 - 60 minutos al introducir de 500 a 1,000 mg del antibiótico. La concentración promedio en el LCR, expresada en porcentaje de penetración fue de 32%, quizás la más alta de los antibióticos beta-lactámicos. La concentración promedio del antibiótico en el LCR excedió la CMB para las cepas de bacilos Gram negativos en por lo menos 8 veces.

Comparando el aztreonam con la ampicilina, el cloramfenicol y la gentamicina, el primero es mucho más bactericida. En algunas infecciones (meningitis causada por H. influenzae ampicilina-susceptible), el aztreonam fue más rápidamente bactericida que las otras drogas con las que se comparó durante las primeras 4 horas de terapia, pero no hubo mucha dife-

rencia después de 8 horas de tratamiento, mientras que en otras infecciones (meningitis causada por E. coli) se observó un comportamiento opuesto (93).

Debido a que las cepas de H. influenzae ampicilina-resistentes están prevaleciendo en algunas áreas geográficas, el aztreonam presenta una buena elección para el tratamiento de las enfermedades causadas por este microorganismo (93,105, 106,107).

Aunque el cloramfenicol es bactericida contra cepas de H. influenzae ampicilina-resistentes y se utiliza con regularidad, continúan los problemas de toxicidad de esta droga, especialmente en los neonatos (93).

3.8.2. Cefoperazone.

El cefoperazone es una cefalosporina semisintética resistente a la inactivación por beta-lactamasa. Posee un amplio espectro de actividad antibacteriana contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos y es muy activo contra los principales patógenos de las meninges, tales como S. pneumoniae, N. meningitidis y H. influenzae, incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa (11,94).

Los estudios realizados con este fármaco muestran una marcada actividad inhibitoria contra cepas de H. influenzae productoras de beta-lactamasa; sin embargo, la actividad bactericida del cefoperazone disminuye cuando es muy elevada la cantidad de estas cepas (122).

Cable y cols. (11,94) compararon el cefoperazone con la

penicilina y la ampicilina en modelos experimentales de meningitis en conejos. El primero alcanzó un promedio de penetración de 6.4% y su concentración en el LCR fue de 9.4 ± 3.6 $\mu\text{g/ml}$, se observó que presentaba un efecto bactericida más rápido después de 4 horas de tratamiento que la penicilina o la ampicilina cuando la meningitis era causada por cepas de Haemophilus y neumococos. Además, fue más rápidamente bactericida contra las cepas productoras de beta-lactamasa.

Recientemente, Chartrand y cols. (14) examinaron la penetración del cefoperazone al LCR en la meningitis bacteriana infantil. Encontraron un promedio de penetración de 10.5 $\mu\text{g/ml}$ después de dosis múltiples. Los niveles de concentración en el LCR en relación a la concentración en el suero, variaron de 2.9 a 5.9% dependiendo del tipo de dosis y del día de la toma.

El medir los niveles en el LCR después de una dosis única puede ser clínicamente importante, puesto que nos da la seguridad de que la concentración inhibitoria de la droga en las meninges inflamadas se alcanza rápidamente después de la primera administración; y esto se refleja en los resultados de la terapia (11). Por otro lado, está demostrado que ni la edad del paciente, ni la etiología de la meningitis tienen relación con la penetrabilidad del cefoperazone al LCR. Pero los indicadores de una inflamación en el LCR, especialmente la concentración de proteínas, sí poseen relación con la penetrabilidad de este fármaco.

El cefoperazone posee un alto porcentaje de unión con

las proteínas (86.8%), esto limita su rápido acceso al LCR. Así, este obstáculo se puede vencer si se usan dosis grandes y repetitivas del fármaco (11).

Aunque los niveles promedio del cefoperazone en el LCR fueron superiores al 90% de las concentraciones mínimas inhibitorias de la mayoría de los patógenos de las meninges, la frecuencia de los niveles detectados (0.8 µg/ml) fue inquietante (11). Así, el cefoperazone puede penetrar menos que otras cefalosporinas evaluadas siendo además, un candidato no muy favorable para el tratamiento de la meningitis bacteriana, lo cual no quiere decir que sea inadecuado.

En un estudio realizado por Baker y cols. (2), el cefoperazone junto con el moxalactam y el cefotaxime presentaron mayor actividad que otras cefalosporinas estudiadas, contra cepas de Neisseria sp. y Haemophilus beta-lactamasa positivas y negativas.

El cefoperazone posee gran actividad contra cepas de Klebsiella pneumoniae resistentes a varios antibióticos así como actividad contra la mayoría de los microorganismos de la familia Enterobacteriaceae, inhibiendo al 90% de sus cepas. La misma eficacia se presenta contra S. pneumoniae y S. pyogenes y frente a P. aeruginosa (34,47,60).

CP-45899, un inhibidor irreversible de las penicilinasas y cefalosporinasas bacterianas, incrementa la actividad bactericida del cefoperazone contra cepas de H. influenzae productoras de beta-lactamasa (122).

Se debe hacer énfasis en varios puntos: 1) el número de unidades formadoras de colonias de H. influenzae por ml de LCR (UFC/ml), raramente sobrepasa a 10^8 ; 2) la concentración mínima bactericida del cefoperazone contra inóculos de 10^7 UFC/ml de H. influenzae productor de beta-lactamasa fue $\geq 64 \mu\text{g/ml}$; 3) los estudios en modelos de meningitis experimental en conejos, mostraron que las concentraciones del cefoperazone en el LCR fueron de aproximadamente 4 - 8% de la sérica; 4) las concentraciones del antibiótico en el LCR, las cuales son más bajas que la concentración mínima bactericida del microorganismo, pueden ser insuficientes para garantizar un resultado satisfactorio, a menos que el CP-45899 penetre al SNC en cantidades suficientes para ejercer un efecto en la actividad bactericida del cefoperazone contra cepas de H. influenzae productoras de beta-lactamasa. Si es así, hay mucha probabilidad de que el cefoperazone se utilice como terapia en el tratamiento de la meningitis (122).

3.8.3 Cefotaxime.

El cefotaxime es una nueva cefalosporina aminotiazólica de amplio espectro antimicrobiano e inhibidor de beta-lactamasa, aparte de ser estable en presencia de la enzima. Es activo tanto para bacterias Gram positivas como para Gram negativas. Además, para especies reportadas como cefalosporina-resistentes (tales como Proteus indol positivo, Enterobacter sp. y Pseudomonas sp.), el cefotaxime presenta igual actividad que para las cepas cefalosporina-susceptibles (2,4,31,34,36, 47,51,54,64).

En modelos de meningitis experimental, la concentración mínima inhibitoria y bactericida del cefotaxime se afecta cuando se incrementa el tamaño del inóculo de 10^2 a 10^8 células de E. coli y P. aeruginosa por ml (54).

El cefotaxime y el desacetilcefotaxime atraviesan la barrera hematoencefálica con bastante facilidad (64). Sin embargo, la penetración al LCR y los niveles de la droga no son el factor más importante para determinar el resultado en la terapia de la meningitis bacteriana, es muy importante la actividad bactericida que presenten.

Una revisión de casos tratados con cefotaxime indican que la droga responde bien para el 96% de los patógenos de las meninges en el caso de cocos Gram positivos y para el 87%, en el de Gram negativos (64).

En pacientes con meningitis debida a P. aeruginosa, el cefotaxime no se recomienda como monoterapia. Otros microorganismos que no responden a este fármaco y que pueden crear resistencia durante la terapia son Listeria y Acinetobacter (64).

No hay evidencia de que el cefotaxime incremente la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos cuando se combinan. Se demostró que 2.0 g de cefotaxime, administrados por vía intravenosa, alcanzaron niveles de solamente 33 - 161 $\mu\text{g/ml}$ pero la actividad antibacteriana del cefotaxime es tal que, aún con esa baja concentración en el LCR, inhibe a la mayoría de los microorganismos que causan meningitis. Además, la penetración al LCR puede aumentar cuando las meninges están inflama-

das (4).

Se sabe que la meningitis causada por K. pneumoniae es rara (3 de 3,714 casos en Estados Unidos). Un caso reportado por Sandyk y Brennan (87) confirman el uso de cefotaxime para este microorganismo.

Se debe tener precaución al utilizar el fármaco contra cocos Gram positivos que causen meningitis ya que se reportó un fracaso del cefotaxime cuando se administró a un paciente con meningitis debida a S. agalactiae (36).

3.8.4. Ceftazidime.

El ceftazidime es una cefalosporina aminotiazólica en donde el grupo imino-metoxi de la posición 10 es reemplazado por un grupo carboxi-propil oximino, y en la posición 3 del anillo dihidrotiazino hay un grupo piridino. Estos cambios le dan una pequeña pérdida en la actividad contra microorganismos Gram positivos y anaerobios pero incrementa notablemente la actividad contra bacterias Gram negativas productoras de beta-lactamasa. Así, se puede decir que este fármaco posee un amplio espectro antimicrobiano (69,71,96,116,121).

Aunque el ceftazidime inhibe microorganismos del género Streptococcus tales como S. agalactiae, es menos eficaz que la penicilina G. Inhibe cepas de S. pneumoniae de manera similar que el cefotaxime pero más activo que el moxalactam. De igual manera, es activo contra muchos miembros de la familia Enterobacteriaceae, P. aeruginosa y muchas bacterias que causan meningitis. El ceftazidime posee propiedades bacteri-

cidas contra esos microorganismos y estabilidad hacia la beta-lactamasa, lo que lo hace recomendable para el tratamiento de meningitis causada por bacterias Gram negativas (18, 30,32,51,63,85,96).

El ceftazidime penetra mucho mejor al LCR cuando las meninges están inflamadas, un rasgo propio de los antibióticos beta-lactámicos. La concentración del fármaco en el LCR varía de 2 a 30 $\mu\text{g/ml}$ dependiendo del momento de la toma de la muestra y del tiempo de transcurrida la enfermedad (30,63). Estos niveles son varias veces la CMI para la mayoría de las bacterias que causan meningitis. Así el ceftazidime puede reemplazar a la ampicilina o a la penicilina G en el tratamiento de meningitis y otras infecciones causadas por los microorganismos patógenos de las meninges.

Se estudió la farmacocinética y eficacia del ceftazidime en meningitis experimental causada por H. influenzae tipo b. En ratas pequeñas, una dosis de 25 mg de ceftazidime por kg de peso produjo concentraciones en el LCR de 4.8 $\mu\text{g/ml}$. El porcentaje de penetración fue de 22.8%. En este estudio no hubo diferencia de penetración al LCR entre las ratas con meningitis y las ratas control (63).

En el tratamiento de meningitis experimental causada por S. pneumoniae, H. influenzae y E. coli, después de una dosis de 25 mg/kg, las concentraciones en el LCR a los 30 - 45 minutos fueron de 3.2 $\mu\text{g/ml}$ en meningitis por S. pneumoniae, 5.4 $\mu\text{g/ml}$ en meningitis por H. influenzae y 4.4 $\mu\text{g/ml}$ en meningitis por E. coli. Después de una infusión continua de

25 mg de ceftazidime por kg/h, las concentraciones del fármaco en el LCR después de 9 horas fueron de 11.7, 17 y 22 µg/ml, respectivamente. En este experimento se utilizaron conejos (63).

En estudios realizados por Sakata y cols. (85) utilizando conejos como animal modelo, se reportó un valor de 8 a 15% de penetración del ceftazidime al LCR y la concentración media bactericida fue de 1:64 contra S. pneumoniae y H. influenzae y de 1:128 contra E. coli. Estas concentraciones se parecen a las obtenidas con penicilina G en el tratamiento experimental de meningitis pneumocócica y con moxalactam en meningitis experimental por E. coli.

Para tener una mayor cobertura se puede combinar el ceftazidime con un aminoglucósido. La utilización de clindamicina ha dado resultados sinérgicos como lo reporta W. Lance Georges (32).

Estos resultados en modelos experimentales sugieren que el ceftazidime se puede usar como terapia en meningitis bacteriana infantil. Sin embargo, la extrapolación de los resultados en los animales a los adultos es difícil, y además la penetración del ceftazidime al LCR de humanos debe ser estudiada mejor antes que la droga se use de manera comercial (63).

3.8.5. Ceftizoxime.

El ceftizoxime es una cefalosporina de amplio espectro resistente a la beta-lactamasa, se puede administrar por vía parenteral y posee actividad in vitro contra microorganismos

Gram positivos y Gram negativos (74).

S. pneumoniae y N. meningitidis son inhibidos por concentraciones ≤ 0.12 y ≤ 0.01 $\mu\text{g/ml}$ de ceftizoxime, respectivamente. De igual manera H. influenzae, incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa, son inhibidas por concentraciones de $0.1 \mu\text{g/ml}$ (74).

Los estudios preliminares de este fármaco en meningitis bacteriana, muestran una concentración promedio de $4.9 \mu\text{g/ml}$ en el LCR después de una dosis única de 30 mg/kg por vía intravenosa. Así, con estos datos se puede prever que el ceftizoxime se emplee como terapia en la meningitis bacteriana. Posee una actividad equivalente o superior a las otras cefalosporinas contra microorganismos patógenos de las meninges (74). Además, es un excelente inhibidor de Proteus sp. incluyendo cepas de indol positivo y negativo y del género Enterobacter, Citrobacter y Serratia.

Se encontraron (95) concentraciones de ceftizoxime en el LCR de $0.48 \mu\text{g/ml}$ en pacientes con meningitis después de que se les administró una dosis única de 30 mg/kg de peso y se les tomó la muestra 40 minutos después, pero en los trabajos de Overturf y cols. (74), la concentración del fármaco en LCR fue de $4.9 \mu\text{g/ml}$ después de administrarlo por vía intravenosa en la misma dosis.

Las concentraciones elevadas del ceftizoxime en el LCR se observaron cuando los pacientes tenían altas concentraciones de proteínas, y con elevado número de glóbulos blancos, durante los primeros días de la terapia o cuando se tomaba

la muestra en los 120 minutos después de la administración (74).

Cuando se trataron pacientes con meningitis empleando sólo el ceftizoxime, los cultivos del LCR resultaron negativos después de 24 - 48 horas de terapia (74). Esto indica una buena elección para este tipo de infecciones.

3.8.6. Ceftriaxone.

El ceftriaxone, una nueva cefalosporina con espectro de actividad y potencia parecida al del cefotaxime, tiene propiedades farmacocinéticas que no se parecen a las de los otros compuestos beta-lactámicos. El tiempo de vida media de este fármaco es de 6.5 - 8.6 horas, que es demasiado si se compara con las 2.73 h del moxalactam y las 1.25 h del cefotaxime. El 40 - 50% del fármaco administrado se excreta por la ruta bilis-fecal. Posee una alta capacidad de unión a las proteínas (95%) (25,53,86,97,108,118).

Por lo tanto, se puede decir que es un antibiótico sintético de amplio espectro, que muestra actividad contra miembros de la familia Enterobacteriaceae. Es más eficaz contra P. mirabilis que los otros compuestos, pero lo es menos contra P. aeruginosa que posee una beta-lactamasa que hidroliza al ceftriaxone (24,25,27,53,70,97,118).

No es estable contra algunas de las beta-lactamasas pero es resistente a la hidrólisis de la mayoría de los plásmidos mediadores de beta-lactamasa presentes en E. coli y otros microorganismos entéricos (70).

Si se combina con un aminoglucósido o con carbenicilina, raramente presenta acción sinérgica, pero no se han reportado reacciones antagónicas cuando se combina con cefoxitina, cefotaxime u otros beta-lactámicos de reciente introducción al mercado (70).

En la meningitis bacteriana infantil, el ceftriaxone reduce las concentraciones de H. influenzae en el LCR después de una administración única del fármaco. Las concentraciones bactericidas en el LCR de 1:254 con ceftriaxone exceden la actividad mínima ($\approx$ 1:10) en LCR, que se cree, es necesaria para un rápido efecto bacteriológico (86). Por ello, el ceftriaxone podría ser eficaz para la terapia de la meningitis causada por H. influenzae resistentes a ampicilina o cloramfenicol.

Los estudios realizados por varios investigadores (24, 53,104) muestran que el ceftriaxone tiene gran actividad contra los 3 principales agentes etiológicos que causan la meningitis en niños y neonatos. Las concentraciones inhibitorias en $\mu\text{g/ml}$ fueron menores de 0.004 para H. influenzae, de 0.004 para N. meningitidis, de 0.12 para E. coli y de 0.1 para S. agalactiae.

Hay reportes que indican que el ceftriaxone no es efectivo para meningitis causadas por L. monocytogenes pero si usa combinado con otro agente puede tener reacciones sinérgicas (104).

La dosis para meningitis bacteriana es de 50 mg/kg cada 12 horas en pacientes mayores de 7 días de edad (25,104).

La acumulación del fármaco en el LCR bajo condiciones de infusión constante tiene que ver con su tiempo de vida media. Esto puede ser una ventaja del ceftriaxone sobre los otros antibióticos para el tratamiento de la meningitis y puede ser útil en países donde sólo se puede inocular por vía intramuscular en forma intermitente (22,25,108).

3.8.7. Cefuroxime.

Este fármaco, resistente a la inactivación por muchas beta-lactamasas, pertenece a la segunda generación de cefalosporinas (23,102).

El éxito en el tratamiento de la meningitis bacteriana depende, en parte, de alcanzar las concentraciones del agente antimicrobiano en las meninges, es decir, en el LCR; este valor debe exceder a la CMB para el patógeno dado. Recientemente se ha reportado éxito con el cefuroxime, el que posee un bajo grado de unión a las proteínas (33%) y un largo tiempo de vida media (23,105).

Debido a su excelente actividad in vitro contra cepas de S. pneumoniae y H. influenzae, se debe evaluar la concentración clínica que es efectiva en pacientes con meningitis bacteriana. Es estable en presencia de beta-lactamasa producida por H. influenzae (23).

La concentración del cefuroxime en el LCR a las 2 horas de administrar la dosis de tratamiento, fue de 6.4 µg/ml en pacientes con meningitis y de 1.34 µg/ml en los que no tenían meningitis; lo cual nos demuestra una vez más, la facilidad

de atravesar la barrera hematoencefálica cuando se encuentran inflamadas las meninges. Al tomar la muestra en el día 14 del tratamiento, la concentración del cefuroxime en el LCR fue de 3.6 µg/ml (102). Estos niveles exceden la CMI para S. agalactiae, S. pneumoniae y N. meningitidis en por lo menos 10 veces, pero es similar a la CMI para Salmonella sp.

Las dosis que se deben administrar para alcanzar concentraciones adecuadas son de 50 - 68 mg/kg cada 6 horas (23, 60,102). El cultivo de LCR resultará negativo aproximadamente 36 horas después de iniciado el tratamiento.

El tiempo de vida media del cefuroxime es de 5 horas aun que se han reportado 1.1 h y 1.3 h para adultos (23). Como re gla, este tiempo es menor en niños.

El porcentaje de penetración de este fármaco al LCR fue de 6 - 10% después de una dosis única en niños con meningitis. Este dato es similar a los reportados para la ampicilina (23).

McCracken y otros (60,102) mostraron que el cefuroxime fue relativamente ineficaz en meningitis experimental por H. influenzae comparado con cloramfenicol, cefoperazone, ceftriaxone y moxalactam. Por otro lado, los estudios controlados demostraron que el cefuroxime se compara con la ampicilina y el cloramfenicol en el tratamiento de esta enfermedad. No hay reportes de fallas en la terapia de meningitis cuando se utilizaron dosis adecuadas de este fármaco.

Sirinavin y cols. (102) reportaron la eficacia del cefu

roxime para el tratamiento de meningitis causada por S. agalactiae y Salmonella sp. resistentes a ampicilina y cloramfenicol.

Con base en los datos farmacocinéticos mencionados, el cefuroxime parece ser una alternativa para la antibioticoterapia de la meningitis bacteriana (23,60,102).

3.8.8. Moxalactam.

El moxalactam es único estructuralmente hablando, entre los compuestos beta-lactámicos, ya que un oxígeno de su molécula está sustituido por un azufre. Aunque contiene una modificación en el anillo, no está clasificado como una cefalosporina pero es un antibiótico 1-oxa-beta-lactámico (39,51).

El fármaco se puede administrar por vía parenteral, posee un amplio espectro antimicrobiano en el cual se incluye la actividad frente a cocos Gram positivos, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, H. influenzae y algunos anaerobios. Es estable frente a las beta-lactamasas que producen estos microorganismos. No es muy tóxico y penetra muy bien al LCR. Su vida media es de aproximadamente 2.4 horas (1,2,5,14,29,34,39,41,42,47,51,55,60,83,90,100,108,113).

En estudios realizados por Jorgensen y cols. (39) se muestra la marcada actividad in vitro contra muchos bacilos Gram negativos cefalosporina-resistentes, incluyendo Pseudomonas sp. Los trabajos de Lang y cols. (47) nos dicen que una concentración de 2 µg/ml inhibe al 90% de las cepas de Enterobacteriaceae, siendo superado sólo por el amino-

glucósido amikacina.

En el campo de la pediatría hay interés particular para el uso del moxalactam para el tratamiento de meningitis por coliformes, incluyendo a H. influenzae tipo b productor de beta-lactamasa y resistente a los antibióticos aminoglucósidos (100).

Mathiese y cols. (55) comentan que, aunque la mayoría de los bacilos Gram negativos parecen ser susceptibles al moxalactam, hay cierto grado de resistencia en las cepas de P. aeruginosa (28%); por lo que sugieren el uso de un aminoglucósido al inicio de la terapia de las enfermedades causadas por este microorganismo, hasta que se realice el antibiograma.

Romagnoli y cols. (83) recomiendan una dosis de 50 mg/kg cada 8 horas en animales utilizados como modelos. El porcentaje de penetración es de aproximadamente 23% (90), aunque Täuber y cols. (108,109) reportaron 11.5% pero aún éste es grande, ya que la penicilina lo tiene de 5.6% y el ceftriaxone de 5.8%.

La dosis recomendada es de 200 mg/kg/día repartidas en 4 dosis por vía intravenosa (41) alcanzando concentraciones de aproximadamente 20 µg/ml en el LCR (80).

Investigaciones previas han demostrado que el moxalactam es un agente efectivo para el tratamiento de la meningitis causada por bacilos entéricos Gram negativos, tanto en adultos como en niños (1,5,14,34,41,47,51,55,80,90,113). En

un estudio, 6 de 7 niños con meningitis debida a H. influenzae tipo b se recuperaron satisfactoriamente al tratarlos con moxalactam y en un segundo reporte, de 27 niños con meningitis debidas al mismo microorganismo y tratados con el mismo fármaco, curaron 26 y sólo se notaron secuelas en 4 (41).

El moxalactam no se recomienda cuando la meningitis es causada por agentes Gram positivos tales como S. pneumoniae o S. agalactiae, por lo que no se debe utilizar sólo en la terapia inicial de la meningitis y generalmente se mezcla con penicilina G o ampicilina, ya que, aunque el fármaco penetra bien al LCR, no alcanza la concentración necesaria para inhibir estos microorganismos (aproximadamente 20 - 30 µg/ml) (29,41,60,61,90,108,113).

Adler y Markowitz (1) nos dicen que la meningitis infantil causada por Salmonella sp. es difícil de tratar ya que no se erradica fácilmente del SNC, aún cuando se utilicen ampicilina, cloramfenicol y moxalactam. Sólo con grandes dosis de éste último se ha visto que puede tener efecto la terapia.

El moxalactam es equivalente a la ampicilina y el cloramfenicol en el tratamiento de meningitis debida a H. influenzae tipo b, pero hay estudios donde se muestra que provoca neutropenia y diarrea, aunque las causas de esto se desconocen (14,41,61,80,90). También causa una prolongación en el tiempo de protrombina y a veces hemorragia en menor proporción, pero al administrar vitamina K se disminuye ésta.

3.8.9. Trimetoprim/Sulfametoxazol.

El trimetoprim/sulfametóxazol es una mezcla de antibióticos de amplio espectro. Posee una gran eficacia contra microorganismos Gram negativos y positivos, tales como S. pneumoniae, E.coli, H. influenzae, Proteus sp., Pseudomonas cepacia, etc. No actúa sobre P. aeruginosa (43,49,57,66,89).

Una dosis diaria de 10 mg/kg de trimetoprim y 50 mg/kg de sulfametoxazol alcanzan en el LCR, niveles mayores de 1 µg/ml y 20 µg/ml, respectivamente, siendo suficientes para producir un efecto bactericida. Alcanza un porcentaje de penetración de 13 a 53% de la concentración sérica para trimetoprim y de 19 a 63% para sulfametoxazol. La variabilidad en la penetración depende de la dosis, tiempo de muestreo y método utilizado para medir los niveles de la droga (49,57,66,89).

Estudios recientes indican que esta combinación estimula la quimiotaxis en los leucocitos y que ambos fármacos penetran a los glóbulos blancos y aumentan la fagocitosis de las bacterias (89).

La revisión de esta combinación en la terapia para meningitis neumocócica o meningocócica, indica que es tan efectiva como la penicilina G o el cloramfenicol. Pero no se puede recomendar como terapia inicial ya que se han dado casos de microorganismos resistentes a la misma (49).

Los estudios realizados in vitro muestran un sinergismo entre trimetoprim/sulfametoxazol y un aminoglucósido, aunque esto se debe comprobar in vivo (49). Si se presenta sinergis

mo in vivo, se puede administrar como terapia inicial en el tratamiento de meningitis.

3.8.10. Azlocilina y Mezlocilina.

Estos antibióticos son fármacos que poseen amplia actividad contra bacilos Gram negativos por lo que se están estudiando para el tratamiento de meningitis causada por coliformes. Pertenecen al grupo de las penicilinas (35).

En modelos de animales, utilizando conejos, se administraron dosis de 100, 200 y 400 mg/kg de cada fármaco por vía intramuscular o intravenosa. Las concentraciones en el LCR después de las dosis por vía intramuscular, fueron de 2.2, 10.8 y 8.7 $\mu\text{g/ml}$ de azlocilina; después de la dosis por vía IV de azlocilina, las concentraciones en el LCR fueron de 6.3, 11.4 y 40.8, respectivamente (35). Las concentraciones de mezlocilina por vía IM en el LCR fueron de 2.1, 6.5 y 12.0 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis mencionadas y después de la vía IV, los picos observados fueron de 6.9, 19.0 y 22.7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Hodges y Worley (35) muestran que las nuevas penicilinas atraviesan bien la barrera hematoencefálica, pero lo hacen mejor cuando las meninges están inflamadas. Resultados parecidos produjeron los experimentos de Odio y cols. (72).

Estas drogas se pueden utilizar para el tratamiento de meningitis, aunque su estudio no se haya terminado y presente las mismas desventajas de la penicilina G y los aminoglucósidos (2).

Odio y cols. (72), indican que los efectos bacteriológicos de la mezlocilina en meningitis experimental debida a E. coli se comparan con los de moxalactam o ceftazidime. Así, la mezlocilina parece ser una droga efectiva en la terapia de la meningitis causada por E. coli y L. monocytogenes.

3.8.11. Otros.

Sch 29,482 es un nuevo antibiótico beta-lactámico sintético que se administra por vía oral. Este fármaco se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal teniendo una vida media de 0.95 a 1.37 horas (78). Después de una dosis de 250 mg/kg, la concentración sérica es de aproximadamente 5 µg/ml después de una hora.

Pugsley y cols. (78) estudiaron 103 cepas de N. meningitidis y encontraron que la concentración mínima inhibitoria fue de 0.036 µg/ml. Los efectos adversos son mínimos, entre los cuales se puede notar orina con olor desagradable y diarrea.

Muchos antibióticos con actividad contra N. meningitidis in vitro fallan al querer erradicarla del SNC, tal vez debido a que la concentración de la droga no alcanza la CMI y a la dificultad de la penetración. En las dosis arriba descritas, el Sch 29,482 resulta ser una buena elección para este microorganismo (78).

El metronidazol es un fármaco que se utiliza con frecuencia combinado, aunque se ha estudiado poco en el tratamiento de la meningitis, su poder sinérgico es grande. Burch y

cols. demostraron este sinergismo contra 76% de las cepas de B. fragilis usando clindamicina y metronidazol; aunque se ha demostrado que debido a su mecanismo de acción, el metronidazol es bastante eficaz cuando se utiliza solo. La eritromicina también es sinérgica con el metronidazol; lo mismo que el rifampin y el ácido nalidíxico, como lo estudiaron Ralph y cols. (81).

Hay otros antibióticos que se encuentran en estudio en la actualidad y son la flucitosina, el ketoconazol y el clorambucil. Los dos primeros han resultado eficaces en modelos experimentales de meningitis criptocócica y el último viene mostrando buena respuesta en el tratamiento de meningoencefalitis (20,73).

III. DISCUSION

Debido al aislamiento que presenta el sistema nervioso central, por estar encerrado dentro de un estuche y recubierto por unas membranas o cubiertas por donde circula el LCR, se hace casi imposible la entrada de microorganismos patógenos; sin embargo, existen ciertos factores que lo predisponen a enfermedades, entre los que destacan las infecciones maternas, la edad, el sexo, los microorganismos que prevalezcan en el medio ambiente, etcétera.

Debido a que el LCR está circulando constantemente por el SNC, las lesiones que causan los microorganismos patógenos no son locales, sino que se difunden en todo el sistema ya que viajan a través del líquido cefalorraquídeo.

La meningitis es una enfermedad grave y es de las más temidas en la niñez. Aunque se han estudiado tratamientos con los antibióticos de reciente introducción en el mercado, la enfermedad sigue teniendo una alta mortalidad y morbilidad y si no se diagnostica a tiempo, el paciente presentará secuelas neurológicas o la muerte. Su etiología es muy variada pero en México predominan, en orden aproximado, S. pneumoniae, H. influenzae tipo b y bacilos Gram negativos, mientras que en Estados Unidos el primer lugar lo ocupa H. influenzae seguido muy de cerca por N. meningitidis (46,58,91,114).

La meningitis neonatal refleja el ambiente tanto del feto como el estado general de la madre, así, si ella tiene infecciones en el canal del parto o sistémicas, presenta san-

grado, polihidramnios, ruptura prematura de membranas, placenta previa durante el embarazo, etcétera, el neonato estará predispuesto a la infección de las meninges.

La meningitis en los lactantes mayores y niños pequeños varía según el microorganismo que prevalezca en el medio ambiente; de esta manera, el neumococo y H. influenzae causarán enfermedades respiratorias en las estaciones frías y, por lo tanto, aumentará el riesgo de una meningitis.

Se ha notado una proporción hombre:mujer de 1.3 - 1.7:1 en la frecuencia que presenta esta enfermedad, aunque las razones se desconocen y esto solo sucede en la niñez porque después la diferencia es menor (77).

En los neonatos prematuros, o que presenten inmunosupresión, los pacientes pueden presentar infecciones en el SNC (68).

Generalmente, la puerta de entrada del agente etiológico es la vía respiratoria, siendo el hombre enfermo o el portador asintomático su fuente de infección, a excepción de una fractura expuesta de cráneo donde el microorganismo invadirá directamente.

Rara vez esta enfermedad se vuelve epidémica, cuando la hay, es por N. meningitidis y en lugares con mal estado sanitario y/o muy poblados. En México no se han presentado brotes epidémicos pero en Brasil se presentó uno en 1974 (76).

Hay que notar que, aunque en México la meningitis de origen tuberculoso ya no ocupa los primeros lugares de fre-

cuencia, en el resto de Latinoamérica se presenta con mucha regularidad.

Es muy importante relacionar la enfermedad con la edad del paciente desde el punto de vista clínico; de ahí que desde la vida fetal hasta los dos meses los microorganismos responsables son casi siempre patógenos de la madre y encabezan la lista los bacilos entéricos, seguidos por los cocos, aunque también pueden ser frecuentes L. monocytogenes, Proteus sp. y Klebsiella sp. aparte de H. influenzae.

De los dos meses hasta la adolescencia predomina H. influenzae tipo b, N. meningitidis y S. pneumoniae y en los adultos el microorganismo predominante es N. meningitidis (68,120).

No hay que descartar los microorganismos oportunistas como Alcaligenes faecalis, Serratia y otros.

Casi todas las infecciones del sistema nervioso se presentan después de un proceso septicémico y ocasionan trombos que van a los plexos coroideos y es así como se inicia la infección bacteriana ocasionando un edema lo que hace que aumente la presión intracraneal; el paciente presentará irritabilidad, movimientos anormales de los ojos y no puede deglutir y/o succionar muy bien. Los microorganismos que causan meningitis bacteriana y que siguen este camino son S. pneumoniae, H. influenzae y N. meningitidis.

La otra vía es la directa, es decir, no hay septicemia y el microorganismo se instala directamente. Los microorga-

nismos que predominan por esta ruta son: S. agalactiae y los bacilos Gram negativos como E. coli, Klesiella pneumoniae y Proteus sp.

Una vez que el microorganismo se ha instalado empieza la destrucción de la barrera hematoencefálica y de esta manera penetran más bacterias al LCR, aunque es esta misma destrucción la que hace que los antibióticos pasen con mayor facilidad para contrarrestar la infección, lo mismo sucede con las proteínas por lo que se ve el aumento de éstas.

Al estar inflamadas las meninges, el SNC presenta cambios, los polimorfonucleares migran hacia el lugar de la infección, aumenta la presión intracraneal, el metabolismo se ve alterado, etcétera.

Los signos y síntomas de la meningitis bacteriana varían de acuerdo a la edad del paciente; en el período neonatal es muy difícil diagnosticarla ya que estos son vagos, pero se puede generalizar diciendo que sus fontanelas están abultadas, se nota su falta de movimiento, llanto y succión, hay fiebre alta y su estado es de inquietud llegando a las convulsiones. Los lactantes también presentan esa misma irritabilidad unido a la fiebre, convulsiones, rigidez en la nuca y aumento en la producción de la hormona antidiurética, lo cual es importante ya que se ha demostrado que esto hace que aumente la presión intracraneal. Los niños mayores y los adultos presentan síntomas más claros, como fiebre, escalofrío, rigidez en la nuca y algunos signos característicos de la enfermedad como son el de Brudzinski, el de Kerning y el de Babinski.

De todas maneras, como los síntomas son comunes a las meningitis de diferentes etiologías (virales, bacterianas, parasitarias, etc.), es muy importante el diagnóstico de laboratorio por lo que se debe analizar la sangre, orina, muestras petequiales (que se presentan en meningococcemia), y, por supuesto, el LCR. Se deben analizar radiografías, angiografías, electroencefalogramas y neumoencefalogramas.

Las complicaciones que puede presentar esta enfermedad son graves y pueden ser neurológicas (higroma subdural, absceso subdural, edema cerebral, ventriculitis, bloqueo del flujo y de la circulación del LCR o ambos, lesión en los pares craneales, etc.) y no neurológicas (desequilibrio hidroelectrolítico y de ácido-base, choque, artritis, etc.).

La penetración de un antibiótico al LCR es, en general, inversamente proporcional a la cantidad de proteínas de enlace que se encuentran presentes en el torrente circulatorio y está limitado por el estado de la barrera hematoencefálica (98).

La elección de la antibioticoterapia está condicionada por la edad del paciente, por el espectro de sensibilidad de los agentes etiológicos posibles o identificados, por la farmacocinética de los medicamentos y sus interacciones con el huésped (68).

Con frecuencia se acostumbra mezclar dos fármacos bactericidas para obtener un poder supraaditivo, por ejemplo, la penicilina más estreptomycin, mientras que con una mezcla de un compuesto bacteriostático y uno bactericida se obtiene

una disminución de la actividad, ejemplo cloramfenicol más penicilina. Se puede utilizar un tratamiento mixto como en el caso de trimetoprim más sulfametoxazol.

La elección de una mezcla de antibióticos tiene como objetivos, servir para el tratamiento de infecciones bacterianas mixtas, retardar la aparición de resistencia bacteriana, intensificar la actividad terapéutica y para el tratamiento de infecciones graves con etiología desconocida (33).

Se recomienda que la administración de los antibióticos en la meningitis bacteriana sea por vía intravenosa y con las dosis máximas desde el principio de la terapia.

Cuando se presenta la meningitis en la etapa neonatal, se recomienda una combinación de antibióticos, por ejemplo, ampicilina más un aminoglucósido o penicilina más un aminoglucósido. Si se sospechan estreptococos se utilizará penicilina G o ampicilina; pero si hay estafilococos se escogerá la meticilina. Se elige siempre un aminoglucósido porque E. coli y los otros microorganismos entéricos son sensibles a ellos (gentamicina, estreptomycin, kanamicina) y estos son los que prevalecen como agentes etiológicos en esta edad (114).

En los lactantes y niños mayores es más fácil el tratamiento puesto que la ampicilina es la que más se usa ya que S. pneumoniae y H. influenzae son los responsables generalmente y son sensibles a ese fármaco.

Una vez iniciado el tratamiento no siempre hay mejoría inmediata pero si ésta es constante, aunque ligera, no debe

cambiarse la antibioticoterapia. Se aconseja suspender los antibióticos y examinar el LCR al cabo de 8 - 12 h para ver cómo se encuentra; si no se observa mejoría, se suspende ese tratamiento y se puede optar por un antibiótico de reciente introducción.

Como se han venido aislando cepas resistentes a los antibióticos convencionales cada vez con mayor frecuencia y el porcentaje de penetración es bajo, se ha estudiado el uso de nuevos agentes que contrarresten estos problemas y que posean ventajas como poca toxicidad, resistencia a la inactivación por enzimas y mayor espectro antimicrobiano. Los antibióticos de la tercera generación de cefalosporinas poseen estas propiedades y son los que se han empezado a utilizar en los países desarrollados.

El aztreonam, uno de estos antibióticos, posee actividad contra Gram negativos aerobios y se usa en combinación con cefamandol o ampicilina para ampliar el espectro. Este es un fármaco bactericida, lo que le da ventajas sobre el clo₂ramfenicol y la gentamicina.

El cefoperazone es activo contra microorganismos Gram negativos y Gram positivos y es resistente a la beta-lactamasa. Tiene la desventaja de que disminuye su actividad cuando la cepa patógena se ha desarrollado en grandes cantidades y posee un alto porcentaje de unión con las proteínas lo que limita su penetración al LCR, pero si se usan dosis grandes y repetitivas se vence ese obstáculo. Hay mucha probabilidad de que este fármaco se utilice como terapia única en el tra-

tamiento de la meningitis bacteriana, sobre todo si el agente etiológico es H. influenzae, S. pneumoniae o N. meningitidis incluyendo las cepas productoras de beta-lactamasa.

El cefotaxime también es activo contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos y tiene la ventaja de presentar actividad contra cepas cefalosporina-resistentes como Proteus indol positivo, Pseudomonas sp. y Enterobacter sp. pero se reportó un caso de fracaso cuando se administró a un paciente con meningitis causada por S. agalactiae (36), lo que nos sugiere que no se debe administrar solo sino en combinación con otro medicamento para ampliar el espectro de acción.

Cuando la meningitis es causada por bacterias Gram negativas, se puede recomendar el ceftazidime ya que esta cefalosporina posee una notable actividad contra esos microorganismos, aún si son productores de beta-lactamasa. Si se combina con un aminoglucósido o con la clindamicina, se obtendrá una mayor cobertura.

El ceftizoxime se encuentra en estudio, pero se prevee que se emplee como terapia en la meningitis bacteriana. Sus pruebas de laboratorio demuestran que los cultivos de LCR son negativos después de 24 - 48 h de monoterapia.

El ceftriaxone tiene la ventaja de que su vida media es mucho mayor que la de los otros fármacos, pero su desventaja es que no es estable contra algunas beta-lactamasas aunque es resistente a la hidrólisis de la mayoría de los plásmidos mediadores de beta-lactamasas en E. coli y otros microorga-

nismos entéricos. Posee actividad contra cepas de H. influenzae resistentes a ampicilina o cloramfenicol, lo que conduce a su elección en casos de meningitis causadas por estos microorganismos.

Por su parte el cefuroxime posee un bajo grado de unión a las proteínas, su vida media es larga y es estable en presencia de beta-lactamasa. Se reportaron casos de eficacia en la terapia de meningitis causada por S. agalactiae y Salmonella resistentes a ampicilina y cloramfenicol cuando se utilizó este fármaco.

El moxalactam es un medicamento que se utiliza mucho, sobre todo en el tratamiento de meningitis debida a bacilos entéricos productores de beta-lactamasa y resistentes a los aminoglucósidos, pero hay cierta resistencia en las cepas de P. aeruginosa por lo que se sugiere una combinación con un aminoglucósido al inicio de la terapia. Si la meningitis es causada por S. pneumoniae o S. agalactiae, no se recomienda este medicamento pero sí es efectivo para erradicar la meningitis debida a Salmonella sp., que es difícil de tratar.

Trimetoprim/sulfametoxazol es una mezcla de antibióticos de amplio espectro por lo que es eficaz tanto frente a microorganismos Gram positivos como Gram negativos pero no actúa sobre P. aeruginosa. No se puede recomendar como terapia inicial ya que se han dado casos de microorganismos resistentes a la combinación.

Hay otras drogas como la azlocilina, mezlocilina, metronidazol, ketoconazol, etc., que todavía se encuentran en

pruebas in vitro y en modelos de animales teniendo que hacer extrapolaciones de los resultados obtenidos a los humanos, antes de que se usen de manera comercial.

Como se observa, la elección es amplia y variada y depende mucho del criterio del médico y de los resultados que presente el laboratorio clínico sobre el o los agentes etiológicos que se encuentran causando la inflamación de las meninges para así escoger la antibioticoterapia adecuada.

IV. CONCLUSIONES

1. Se considera difícil que los microorganismos penetren al sistema nervioso central ya que se encuentra aislado por medio de unas membranas por donde circula el líquido cefalorraquídeo y es debido a esta circulación que cuando se presentan lesiones, no se encuentran localizadas en un solo lugar sino en todo el sistema. Las partes que componen el SNC solo utilizan glucosa como fuente de energía, siendo su metabolismo muy parecido al del músculo y casi no sintetizan lípidos ni proteínas.
2. La meningitis bacteriana es una de las enfermedades más graves de la niñez; debido a su alta morbilidad y mortalidad se debe diagnosticar a tiempo para evitar las secuelas o la muerte del paciente.
3. La etiología de la meningitis bacteriana en países en vías de desarrollo, como México, son S. pneumoniae, H. influenzae tipo b y bacilos Gram negativos; en cambio, en países desarrollados son diferentes y uno de los que prevalece es N. meningitidis, la cual es responsable de la enfermedad en forma epidémica.
4. El cuadro clínico en los recién nacidos y lactantes es vago pero en niños mayores y adultos se torna más claro, siendo sus síntomas irritabilidad, fiebre, fontanelas abultadas, rigidez en la nuca. También se presentan signos característicos como son el de Brudzinski, el de Kerning y el de Babinski. Si presenta complicaciones, estas suelen

ser graves: absceso subdural, higroma subdural, ventriculitis, edema cerebral, lesiones en los pares craneales, hidrocefalia y bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo.

5. Respecto al tratamiento de la enfermedad podemos señalar varios aspectos:

- La mayoría de las veces es difícil porque los antibióticos no pueden penetrar muy bien al SNC debido al obstáculo que presenta la barrera hematoencefálica, aunque se ha visto que al haber inflamación aquélla se torna permeable y permite el paso de ciertos antibióticos.

- Las concentraciones del antibiótico a veces no son las indicadas por lo que su actividad dependerá de su poder bactericida o bacteriostático.

- Por la frecuencia de aislamiento de cepas resistentes frente a los antibióticos convencionales se han estudiado algunos nuevos que poseen ventajas tales como mejor penetración al LCR, poca toxicidad, resistencia a la inactivación enzimática, mayor espectro antimicrobiano y largo tiempo de vida media.

- El tratamiento convencional varía según la edad: en neonatos se recomienda ampicilina o penicilina G más un amino glucósido (gentamicina o kanamicina); en lactantes mayores y niños, penicilina G o ampicilina.

- Es muy frecuente mezclar o combinar dos o más antibióticos para retardar la aparición de resistencia bacteriana, intensificar su actividad terapéutica y tratar enfermedades graves, teniendo en cuenta aquellas combinaciones que

pueden mostrar antagonismo.

6. Respecto a los antibióticos de introducción relativamente reciente se puede mencionar lo siguiente:

- El cefuroxime es el antibiótico que menos concentración necesita en el líquido cefalorraquídeo (1 $\mu\text{g/ml}$) para ser eficaz contra H. influenzae tipo b, S. pneumoniae y N. meningitidis resistentes o susceptibles a penicilina. Sin embargo, no es activo frente a Pseudomonas, enterococos y Listeria monocytogenes.

- El cefoperazone y el cefotaxime son activos contra bacterias Gram positivas, incluyendo S. pneumoniae y S. agalactiae, pero el moxalactam no es muy eficaz contra esos microorganismos. Se debe concluir que el cefamandol y el cefuroxime son los antibióticos con mayor actividad contra microorganismos Gram positivos. En estudios in vitro, el moxalactam, cefoperazone y cefotaxime presentaron buena actividad contra Pseudomonas, pero in vivo es muy limitada.

- Todas las cefalosporinas de la tercera generación son bastante eficaces contra microorganismos Gram negativos resistentes a los aminoglucósidos y a otros antibióticos.

- El cefuroxime, cefotaxime y cefoperazone son los antibióticos que más se utilizan para el tratamiento de la meningitis infantil; aunque muchos prefieren el primero ya que es uno de los más estudiados. Los demás fármacos necesitan muchos estudios y si se utilizan, son bajo responsabilidad del médico.

- En general, los niños toleran muy bien estos fármacos. La administración intravenosa produce poca tromboflebitis y casi no causan reacciones alérgicas. Debido al efecto que causan en la flora gastrointestinal, incluyendo a las bacterias anaerobias, no sería raro que algunos pacientes presenten dolores abdominales, diarrea y, a veces, hemorragias producidas por la disminución en los niveles de vitamina K al no estar presentes las bacterias intestinales que la pueden sintetizar.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Adler, S. P., Markowitz, S. M.: "Failure of moxalactam in the treatment of neonatal sepsis and meningitis from Salmonella typhimurium". J. Pediatr. 103/6/913-916 (1983).
2. Baker, C. N., Thornsberry, C., Jones, R. N.: "In vitro antimicrobial activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam (LY 127935), azlocillin, mezlocillin and other beta-lactam antibiotics against Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus influenzae, including beta-lactamase-producing strains". Antimicrob. Agents Chemother. 17/757/761 (1980).
3. Baumgartner, E. T., Augustine, R. A., Steele, R. W.: "Bacterial meningitis in older neonates". Am. J. Dis. Child. 137/11/1052-1054 (1983).
4. Belohradsky, B. H., Geiss, D., Bruch, K., Marget, W., Peters, G.: "Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis". Lancet. 1/61-63 (1980).
5. Bergeron, M. G., Claveau, S., Simard, P.: "Limited in vitro activity of cefamandole against 100 beta-lactamase and non beta-lactamase producing Haemophilus influenzae strains: comparison of moxalactam, chloramphenicol and ampicillin". Antimicrob. Agents Chemother. 19/101-105 (1981).
6. Bergoglio, R. M. ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires (1975).
7. Berkow, R., Talbott, J. H. EL MANUAL MERCK DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA. Merck Sharp and Dohme International Editores. Sexta Edición. N. Y. (1978).
8. Blazer, S., Berant, M., Alon, U.: "Bacterial meningitis. Effect of antibiotics treatment on cerebrospinal fluid". Am. J. Clin. Pathol. 80/3/386-387 (1983).
9. Bodey, G. P., Fainstein, V., Hinkle, A. M.: "Comparative in vitro study of new cephalosporins". Antimicrob. Agents Chemother. 20/226-230 (1981).
10. Bradsher, R. W., Ulmer, W. C.: "Beta-lactam antibiotics

- susceptibility of bacteria responsible for neonatal meningitis". Chemotherapy. 29/3/213-217 (1983).
11. Cable, D., Overturf, G., Edralin, G.: "Concentrations of cefoperazone in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 23/5/688-691 (1983).
 12. Calderón J. E. CONCEPTOS CLINICOS DE INFECTOLOGIA. Francisco Méndez Cervantes Editor. Primera Edición. México. (1980).
 13. Casal, J.: "Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae: serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain". Antimicrob. Agents Chemother. 22/222-225 (1982).
 14. Chartrand, S. A., Marks, M. I., Scribner, R. K., Johnston, J. T., Frederick, D. F.: "Moxalactam therapy of Haemophilus influenzae type b meningitis in children". J. Pediatr. 104/3/454-459 (1984).
 15. Christensen, H. O., Kamper, J., Olsen, H., Siboni, K.: "Treatment of meningitis in infants caused by group B-streptococci using benzylpenicillin and streptomycin". Dan. Med. Bull. 30/6/416-418 (1983).
 16. Chusid, J. G. NEUROANATOMIA CORRELATIVA Y NEUROLOGIA FUNCIONAL. Editorial El Manual Moderno. Sexta Edición. México. (1983).
 17. Cluff, L. E., Johnson, J. E. ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Editorial Interamericana. Primera Edición. México. (1974).
 18. Clumeck, N., Van Laethem, Y., Gordts, B., Jaspar, N., Butzler, J. P.: "Use of ceftazidime in the therapy of serious infections, including those due to multiresistant organism". Antimicrob. Agents Chemother. 24/2/176-180 (1983).
 19. Corrado, M. L., Gombert, M. E., Cherubin, C. E.: "Designing appropriate therapy in the treatment of Gram-negative bacillary meningitis". JAMA 248/1/71-74 (1982).

20. Craven, P. C.: "Combination of oral flucytosime and ketoconazole therapy for experimental cryptococcal meningitis". J. Infect. Dis. 149/4/584-590 (1984).
21. Davies, B. D., Dulbecco, R., Eisen, H. N., Ginsberg, H. S., Wood, W. B. TRATADO DE MICROBIOLOGIA. Salvat Editores. Segunda Edición. Barcelona (1978).
22. Decazes, J. M., Ernst, J. D., Sande, M. A.: "Correlation of in vitro time-kill curves and kinetics of bacterial killing in cerebrospinal fluid during ceftriaxone therapy of experimental Escherichia coli meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 24/4/463-467 (1983).
23. Del Rio, M. A., Chrane, D. F., Shelton, S., McCracken, G. H. Jr., Nelson, J. D.: "Pharmacokinetics of cefuroxime in infants and children with bacterial meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 22/990-994 (1982).
24. Del Rio, M. A., Chrane, D. F., Shelton, S., McCracken, G. H. Jr., Nelson, J. D.: "Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children". Lancet 1/1241-1244 (1983).
25. Del Rio, M. A., McCracken, G. H. Jr., Nelson, J. D., Chrane, D., Shelton, S.: "Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid bactericidal activity of ceftriaxone in the treatment of pediatrics patients with bacterial meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 22/622-627 (1982).
26. Enzenauer, R. W., Bass, J. W.: "Initial antibiotics treatment of purulent meningitis in infants 1 - 2 month of age". Am. J. Dis. Child. 137/11/1055-1056 (1983).
27. Epstein, J. S., Hasselquist, S. M., Simon, G. L.: "Efficacy of ceftriaxone in serious bacterial infections". Antimicrob. Agents Chemother. 21/402-406 (1982).
28. Farreras Valentí, P., Rozman, C. MEDICINA INTERNA (TOMO II). Editorial Marín, S. A. Navena Edición. México. (1978).
29. Fisher, J. F., Carter, M. J., Parsons, J., Rissing, J. P.:

- "Moxalactam (LY 127935) in treatment of meningitis due to Gram negative bacilli". Antimicrob. Agents Chemother. 19/218-221 (1981).
30. Fong, I. W., Tomkins, K. B.: "Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation". Antimicrob. Agents Chemother. 26/1/115-116 (1984).
 31. Fuchs, P. C., Barry, A. L., Thornsberry, C., Jones, R. N., Gavan, T. L., Gerlach, E. H., Sommers, H. M.: "Cefotaxime in vitro activity and tentative interpretive standards for disk susceptibility testing". Antimicrob. Agents Chemother. 18/88-93 (1980).
 32. Georges, W. L.: "In vitro antibacterial activity of combination of clindamycin and ceftazidime". Antimicrob. Agents Chemother. 25/5/657-658 (1984).
 33. Goodman, L. S., Gilman, A. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Editorial Interamericana. Quinta Edición. México. (1978).
 34. Hall, W. H., Opfer, B. J., Gerding, D. N.: "Comparative activities of the oxa-beta-lactam LY 127935, cefotaxime, cefoperazone, cefamandole and ticarcillin against multiply resistant Gram-negative bacilli". Antimicrob. Agents Chemother. 17/273-279 (1980).
 35. Hodges, G. R., Worley, S. E.: "Comparative penetration of azlocillin and mezlocillin into cerebrospinal fluid of normal rabbit with experimental induced Pseudomonas aeruginosa meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 22/909-911 (1982).
 36. Iannini, P. B., Kunkel, M. J.: "Cefotaxime failure in Group B Streptococcal meningitis". JAMA. 248/15/1878 (1982).
 37. Igarishi, M., Gilmartin, R. C., Gerald, B., Wilburn, F., Jabbour, J. T.: "Cerebral arteritis and bacterial meningitis". Arch. Neurol. 41/5/531-535 (1984).

38. Jacob, S. W., Francone, C. A. ANATOMIA Y FISILOGIA HUMANA. Editorial Interamericana. Tercera Edición. México. (1981).
39. Jorgensen, J. H., Crawford, S. A., Alexander, G. A.: "In vitro activities of moxalactam and cefotaxime against aerobic Gram-negative bacilli". Antimicrob. Agents Chemother. 17/937-942 (1980).
40. Kaiser, A. B., Wright, P. F., McGee, Z. A., Dupont, W. D.: "Intraventricular gentamicin in meningitis". Lancet 1/252-254 (1980).
41. Kaplan, S. L., Mason, E. O., Mason, S. K., Catlin, F. I., Lee, R. T., Murphy, M., Feigin, R. D.: "Prospective comparative trial of moxalactam versus ampicillin or chloramphenicol for the treatment of Haemophilus influenzae type b meningitis in children". J. Pediatr. 104/3/447-453 (1984).
42. Keyserling, H., Feldman, W. E., Moffit, S., Manning, N., Hollins, M.: "Clinical and pharmacokinetics evaluation of parenteral moxalactam in infants and children". Antimicrob. Agents Chemother. 21/898-901 (1982).
43. Kim, K. S., Anthony, B. F.: "Efficacy of trimethoprim/sulfamethoxazole in experimental Escherichia coli bacteremia and meningitis". Chemotherapy. 29/6/428-435 (1983).
44. Koneman, E. W., Allen, S. D., Dowell, V. R., Sommers, H. M. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO, TEXTO Y ATLAS COLOR. Editorial Médica Panamericana. Primera Edición. Buenos Aires (1983).
45. Krugman, S., Ward, R. ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Editorial Interamericana. Quinta Edición. México. (1974).
46. Kumate, J., Gutiérrez, G. MANUAL DE INFECTOLOGIA. Francisco Méndez Cervantes Editor. Octava Edición. México. (1981).
47. Lang, S. D. R., Edwards, D. J., Durack, D. T.: "Comparison of cefoperazone, cefotaxime and moxalactam (LY 127935)

- against aerobic Gram-negative bacilli". Antimicrob. Agents Chemother. 17/488-493 (1980).
48. Lehninger, A. L. BIOQUIMICA. Editorial Omega. Segunda Edición. Barcelona. (1982).
 49. Levitz, R. E., Quintiliani, R.: "Trimethoprim/sulfamethoxazole for bacterial meningitis". Ann. Intern. Med. 100/6/881-890 (1984).
 50. Liter, M. FARMACOLOGIA. Editorial El Ateneo. Tercera Edición. México. (1964).
 51. Luthy, R., Blaser, J., Bonetti, A., Simmen, H., Wise, R., Siegenthaler, W.: "Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam and ceftazidime". Antimicrob. Agents Chemother. 20/567-575 (1981).
 52. Madsen, S. T.: "Sepsis, endocarditis and brain abscess". Scand. J. Gastroenterol. (Suppl). 85/48-54 (1983).
 53. Martin, E., Koup, J. R., Paravicini, U., Stoeckel, K.: "Pharmacokinetics of ceftriaxone in neonates and infants with meningitis". J. Pediatr. 105/3/475-481 (1984).
 54. Masuyoshi, S., Arai, S., Miyamoto, M., Mitsuhshi, S.: In vitro antimicrobial activity of cefotaxime, a new cephalosporine". Antimicrob. Agents Chemother. 18/1-8 (1980).
 55. Mathiesen, G. E., Meyer, R. D., Thompson, J. M., Finegold, S. H.: "Clinical evaluation of moxalactam". Antimicrob. Agents Chemother. 21/780-786 (1982).
 56. Mayo Goss, C. ANATOMIA DE GRAY. Salvat Editores. Primera Edición. Barcelona. (1976).
 57. McConville, J. H., Manzanella, J. P.: "Parenteral trimethoprim/sulfamethoxazole for Gram-negative bacillary meningitis". Am. J. Med. Sci. 287/2/43-45 (1984).
 58. McCracken, G. H. Jr.: "Management of bacterial meningitis in infants and children. Current status and future prospects". Am. J. Med. 76/5A/215-223 (1984).
 59. McCracken, G. H. Jr., Mize, S. G., Threlked, N.: "Intra-

- ventricular gentamicin therapy in Gram-negative bacillary meningitis of infancy". Lancet 1/787-791 (1980).
60. McCracken, G. H. Jr., Nelson, J. D., Grimm, L.: "Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of cefoperazone, cefuroxime, ceftriaxone and moxalactam in experimental Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 21/262-267 (1982).
 61. McCracken, G. H. Jr., Threlkeld, N., Mize, S., Baker, C. J., Kaplan, S. L., Faingezicht, I., Feldman, W. E., Schaad, U.: "Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to Gram-negative enteric bacilli. A prospective controlled evaluation". JAMA 252/11/1427-1432 (1984).
 62. Mitsuhashi, S. DRUG ACTION AND DRUG RESISTANCE IN BACTERIA. Edited by University Park Press. Primera Edición. Tokyo. (1975).
 63. Modai, J., Vittecoq, D., Decazes, J. M., Wolff, M., Meulmans, A.: "Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 24/1/126-128 (1983).
 64. Mullaney, D. T., John, J. F.: "Cefotaxime therapy. Evaluation of its effect on bacterial meningitis. CSF drug levels, and bactericidal activity". Arch. Intern. Med. 143/9/1705-1708 (1983).
 65. Murthy, J. M., Chopra, J. S., Malik, A. K., Banerje, A. K., Walia, B. N. S., Mehta, S., Bhakoo, O. N.: "Clinicopathological correlations in autopsy studies in pyogenic meningitis". Indian. J. Med. Res. 78/243-252 (1983).
 66. Mylotte, J. M., Bates, T. R., Sergeant, K. A., Matson, R. E., Beam, T. R. Jr.: "Trimethoprim/sulfamethoxazole therapy of experimental Escherichia coli meningitis in rabbits". Antimicrob. Agents Chemother. 20/81-87 (1981).
 67. Naghibi, M. S., Philips, R. T., Tillotson, J. R., Venezia, R. A.: "Meningitis in an adult caused by Haemophilus influenzae biotype III". Arch. Intern. Med. 143/5/1049-

1050 (1983).

68. Nelson, W. E., Vaughan, V. C., Nelson, W. E. TRATADO DE PEDIATRIA. TOMO I. Salvat Editores. Séptima Edición. México (1980).
69. Neu, H. C., Labthavikul, P.: "Antibacterial activity and beta-lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against Pseudomonas aeruginosa". Antimicrob. Agents Chemother. 21/11-18 (1982).
70. Neu, H. C., Meropol, N. J., Fu, K. P.: "Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 139904), a beta-lactamase stable cephalosporin". Antimicrob. Agents Chemother. 19/414-423 (1981).
71. O'Callaghan, C. H., Harper, A. B. P., Ryan, D. M., Kirby, S. M., Harding, S. M.: "GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity". Antimicrob. Agents Chemother. 17/876-883 (1980).
72. Odio, C., Thomas, M. L., McCracken, G. H. Jr.: "Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of mezlocillin in experimental Escherichia coli and Listeria monocytogenes meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 25/4/427-432 (1984).
73. O'Duffy, J. D., Robertson, D. M., Goldstein, N. P.: "Chl^rrambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's diseases". Am. J. Med. 76/1/75-84 (1984).
74. Overturf, G. D., Cable, D. C., Forthal, D. N., Shikuma, C.: "Treatment of bacterial meningitis with ceftizoxime". Antimicrob. Agents Chemother. 25/2/258-262 (1984).
75. Perfect, J. R., Lang, S. D. R., Durack, D. T.: "Comparison of cotrimoxazole, ampicillin and chloramphenicol in treatment of experimental Haemophilus influenzae type b meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 17/43-48 (1980).

76. Picazo Michel, E., Palacio Treviño, J. L. INTRODUCCION A LA PEDIATRIA. Francisco Méndez Otero Editor. Segunda Edición. México. (1981).
77. Prier, J. E., Friedman, H. OPPORTUNISTIC PATHOGENS. University Park Press. Primera Edición. Baltimore. (1974).
78. Pugsley, M. P., Dworzack, D. L., Sanders, C. C., Sanders, W. E.: "Evaluation of Sch 29,482 in the eradication of Neisseria meningitidis from nasopharyngeal carries". Antimicrob. Agents Chemother. 25/4/494-496 (1984).
79. Pulliam, L., Hadley, W. K., Mills, J.: "In vitro comparison of third-generation cephalosporin, piperacillin, diebekacin and other aminoglucosides against aerobic bacteria". Antimicrob. Agents Chemother. 19/490-492 (1981).
80. Rahal, J. J. Jr.: "Perspective evaluation of moxalactam therapy for Gram-negative bacillary meningitis". J. Infect. Dis. 149/4/562-567 (1984).
81. Ralph, E. D., Amatnieks, Y. E.: "Potentially synergistic antimicrobial combinations with metronidazole against Bacteroides fragilis". Antimicrob. Agents Chemother. 17/379-382 (1980).
82. Roberts, M. C., Swenson, C. D., Owens, L. M.: "Characterization of chloramphenicol-resistant Haemophilus influenzae". Antimicrob. Agents Chemother. 18/610-615 (1980).
83. Romagnoli, M. F., Flynn, K., Siber, G. R., Goldmann, D. A.: "Moxalactam pharmacokinetics in children". Antimicrob. Agents Chemother. 22/47-50. (1982).
84. Rustigan, R., Sturat, C. A.: "Taxonomic relationships in the genus Proteus". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53/241-243 (1943).
85. Sakata, Y., Bocazzi, A., McCracken, G. H. Jr.: "Pharmacokinetic and bacteriological effect of ceftazidime in experimental Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Escherichia coli meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 23/2/213-217 (1983).

86. Sakata, Y., McCracken G. H. Jr., Thomas, M. L., Olsen, K. D.: "Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of imipem, ceftazidime and ceftriaxone in experimental meningitis due to ampicillin and chloramphenicol-resistant strain of Haemophilus influenzae type b". Antimicrob. Agents Chemother. 25/1/29-32 (1984).
87. Sandyk, R., Brennan, M. J. W.: "Unusual presentation of primary Klebsiella meningitis: successful treatment with cefotaxime". Postgrad. Med. J. 59/190-197 (1983).
88. San Joaquín, V. M., Stutman, M. R., Marks, M. I.: "Haemophilus influenzae type b meningitis in infant rabbits. Pathogenesis and therapy". Am. J. Dis. Child. 138/5/455-458 (1984).
89. Sattler, F. R., Remington, J. S.: "Intravenous sulfamethoxazole and trimethoprim for serious Gram-negative bacillary infection". Arch. Intern. Med. 143/9/1709-1712 (1983).
90. Schaad, U. B., McCracken, G. H. Jr., Loock, C. A., Thomas, M. L.: "Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of moxalactam (LY 127935), netilmicin and ampicillin in experimental Gram-negative enteric bacillary meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 17/406-411 (1980).
91. Scheld, W. M.: Bacterial meningitis in the patients at risk; intrinsic risk factors and host defense mechanism". Am. J. Med. 76/5A/193-207 (1984).
92. Scheld, W. M., Brodeur, J. P.: "Effect of methylprednisolone on entry of ampicillin and gentamicin into cerebrospinal fluid in experimental pneumococcal and Escherichia coli meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 23/1/108-112 (1983).
93. Scheld, W. M., Brodeur, J. P., Gratz, J. C., Foresman, P., Rodeheaver, G.: "Evaluation of azthreonam in experimental bacterial meningitis and cerebritis". Antimicrob. Agents Chemother. 24/5/682-688 (1983).

94. Scheld, W. M., Brodeur, J. P., Sande, M. A., Alliegro, G. M.: "Comparison of cefoperazone with penicillin, ampicillin, gentamicin and chloramphenicol in the therapy of experimental meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 22/652-656 (1982).
95. Scribner, R. K., Wedro, B. C., Weber, A. H., Marks, M. I.: "Activities of eight new beta-lactam antibiotics and seven antibiotics combinations against Neisseria meningitidis". Antimicrob. Agents Chemother. 21/678-680 (1982).
96. Scully, B. E., Neu, H. C.: "Clinical efficacy of ceftazidime. Treatment of serious infections due to multiresistant Pseudomonas and other Gram-negative bacteria". Arch. Intern. Med. 144/1/57-62 (1984).
97. Seddon, M., Wise, R., Gillet, A. P., Livingston, R.: "Pharmacokinetics of Ro-139904 (ceftriaxone), a broad-spectrum cephalosporin". Antimicrob. Agents Chemother. 18/2/240-242 (1980).
98. Selwyn, S., Lacey, R. W., Bakhtiar, M. THE BETA-LACTAM ANTIBIOTICS: PENICILLINS AND CEPHALOSPORINS IN PERSPECTIVE. Editorial Hodder and Stoughton. Primera Edición. Gran Bretaña. (1980).
99. Shankaran, S., Kauffman, R. E.: "Use of chloramphenicol palmitate in neonates". J. Pediatr. 105/1/113-116 (1984).
100. Shelton, S., Nelson, J. D., McCracken, G. H. Jr.: "In vitro susceptibility of Gram-negative bacilli from pediatric patients of moxalactam, cefotaxime, Ro-139904 and other cephalosporins". Antimicrob. Agents Chemother. 18/3/476-479 (1980).
101. Simasathien, S., Duangmani, C., Echeverría, P.: "Haemophilus influenzae type b resistant to ampicillin and chloramphenicol in an orphanage in Thailand". Lancet II/1214-1217 (1980).
102. Sirinavin, S., Chiemchanya, S., Visudhipan, P., Lolekha, S.: "Cefuroxime treatment of bacterial meningitis in in-

- fant and children". Antimicrob. Agents Chemother. 25/2/ 273-275 (1984).
103. Skerman, V. B. D., McGowan, V., Sneath, P. H. A. (eds.) APPROVED LISTS OF BACTERIAL NAMES. American Society for Microbiology. Washington (1980).
 104. Steele, R. W., Eyre, L. B., Bradsher, R. W., Weinfeld, R. E., Patel, I. H., Spicehandler, J.: "Pharmacokinetics of ceftriaxone in pediatric patients with meningitis". Antimicrob. Agents Chemother. 23/2/191-194 (1983).
 105. Strandberg, D. A., Jorgensen, J. H., Drutz, D. J.: "Activities of azthreonam and new cephalosporins against infrequently isolated Gram-negative bacilli". Antimicrob. Agents Chemother. 24/2/282-286 (1983).
 106. Stutman, H. R., Welch, D. F., Scribner, R. K., Marks, M. I.: "In vitro antimicrobial activity of azthreonam alone and in combination against bacterial isolates from pediatrics patients". Antimicrob. Agents Chemother. 25/2/212-215 (1984).
 107. Sykes, R. B., Bonner, D. P., Bush, K., Georgopapadakou, N. H.: "Azthreonam (SQ 26776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic Gram-negative bacteria". Antimicrob. Agents Chemother. 21/85-92 (1982).
 108. Täuber, M. G.: "Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to Streptococcus pneumoniae". J. Infect. Dis. 149/4/568-574 (1984).
 109. Täuber, M. G.: "The postantibiotics effect in the treatment of experimental meningitis in rabbits". J. Infect. Dis. 149/4/575-583 (1984).
 110. Täuber, M. G., Sande, M. A.: "Principles in the treatment of bacterial meningitis". Am. J. Med. 76/5A/224-230 (1984).
 111. Testut, L., Latarjet, A. COMPENDIO DE ANATOMIA DESCRIPTIVA. Salvat Editores. Vigésima segunda Edición. Barcelona. (1980).

112. Thirumoorthi, M. C., Kobos, D. M., Dajani, A.: "Susceptibility of Haemophilus influenzae to chloramphenicol and eight beta-lactam antibiotics". Antimicrob. Agents Chemother. 20/208-213 (1981).
113. Uwaydah, M., Tannir, N., Kantarjian, H., Osseiran, M., Bal'a, F.: "Moxalactam therapy of bacterial meningitis in adults". Antimicrob. Agents Chemother. 23/2/289-292 (1983).
114. Valenzuela, R. H., Luengas, B. J., Marquet Santillán, L. MANUAL DE PEDIATRIA. Editorial Interamericana. Décima Edición. México. (1983).
115. Vander, A. J., Sherman, J. H., Luciano, D. S. FISIOLOGIA HUMANA. Editorial McGraw Hill Latinoamericana. Primera Edición. Bogotá. (1978).
116. Venezio, F.: "Enterococcal meningitis: failure of treatment with ampicillin and chloramphenicol". Letter. J. Infect. Dis. 150/2/305 (1984).
117. Verbist, L., Verhaegen, J.: "GR-20263: a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against Pseudomonas and Enterobacteriaceae". Antimicrob. Agents Chemother. 17/807-812 (1980).
118. Verbist, L., Verhaegen, J.: "In vitro activity of Ro-139904, a new beta-lactamase stable cephalosporin". Antimicrob. Agents Chemother. 19/222-225 (1981).
119. Wehrle, P. F., Mathies, A. W., Leedon, J. M.: "The critically ill child: Management of acute bacterial meningitis". Pediatrics. 44/991-995 (1969).
120. Wink, D.: "Bacterial meningitis in children". Am. J. Nur. 84/4/456-460 (1984).
121. Wise, R., Andrews, J. M., Bedford, K. A.: "Comparison of in vitro activity of GR-20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other beta-lactam compounds". Antimicrob. Agents Chemother. 17/884-889 (1980).

122. Yu, P. K. W., Washington, J. A.: "Bacterial activity of cefoperazone with CP-45899 against large inocula of beta-lactamase producing Haemophilus influenzae". Antimicrob. Agents Chemother. 20/63-65 (1981)